



# **UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**ESCUELA DE POST-GRADO**

**Características clínicas y laboratoriales del shock en  
pacientes que desarrollaron dengue grave, atendidos en  
el Hospital de Apoyo Iquitos, durante el brote, en los  
meses de enero a febrero del 2011**

## **TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

Para optar el Título de Especialista en Medicina de Enfermedades  
Infecciosas y Tropicales

**AUTOR**

**Carlos Alberto Chávez Lencinas**

LIMA – PERÚ  
2011

## INDICE

RESUMEN.....	2
ABSTRACT .....	3
1. INTRODUCCIÓN.....	4
2. PLANEAMIENTO DE ESTUDIO.....	5
2.1 Planteamiento del problema: Formulación.....	5
2.2 Antecedentes del problema.....	7
2.3 Marco teórico.....	8
Definición.....	8
Epidemiología.....	8
Etiología.....	9
Patogenia.....	10
Presentación Clínica.....	13
Fase febril.....	14
Fase crítica.....	14
Fase de recuperación.....	15
Dengue sin signos de alarma.....	17
Dengue con signos de alarma.....	17
Dengue grave.....	18
Diagnostico laboratorial.....	20
Tratamiento.....	23
2.4 Hipótesis.....	28
2.5 Objetivos .....	28
2.5.1 General.....	28
2.5.2 Específicos.....	29
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	29
3.1 Tipo de estudio.....	29
3.2 Diseño de investigación.....	29
3.3 Muestra de estudio.....	29
3.5 Criterio de inclusión.....	30
3.6 Criterios de exclusión.....	30
3.7 Descripción de variables.....	30
3.8 Tareas específicas para el logro de resultados, recolección de datos u otros.....	31
3.9 Procesamiento de datos.....	31
4. RESULTADOS.....	31
5. DISCUSIÓN.....	43
6. CONCLUSIONES.....	49
7. RECOMENDACIONES.....	50
8. BIBLIOGRAFIA.....	51
9. ANEXOS.....	54

## RESUMEN

Se realizó una descripción clínica de pacientes que cursaron con Shock por Dengue confirmado serológicamente o por características clínicas, internados en el Hospital de Apoyo Iquitos “Cesar Garayar Garcia” durante el último brote epidémico de Dengue en Loreto, así desde del 01 de enero al 28 de febrero del 2011, se encontraron 55 pacientes adultos que cumplieron los criterios de inclusión, según la nueva clasificación de la OMS. De estos el 80% fueron mujeres, la media de edad fue de 30 años (con un rango entre 15 a 74 años), en solo el 14% se identificó alguna comorbilidad (Gestación, Hipertensión, Diabetes), Los signos de alarma que motivaron su hospitalización fueron: Dolor abdominal continuo (63.6%), vómitos persistentes (56.4%), sangrado por mucosas (23.7%, hepatomegalia (9%), ascitis (7.3%) y letargia (1.8%). Se encontró significancia ( $P: 0,019$ ) al correlacionar el sangrado por mucosas con edades menores (mediana 20 años). El tiempo transcurrido desde el inicio de la fiebre hasta el momento del Shock fue de 3.7 días en promedio, Durante el shock la presión arterial media fue de 54,2mmHg, la Presión de Pulso 26,6mmHg. Se encontró plaquetopenia ( $<150\ 000\text{mm}^3$ ) en el 76% de pacientes, y si bien de estos el 47% tuvo alguna manifestación hemorrágica, un 35,7% no presentó sangrados a pesar de plaquetopenias inferiores a  $50\ 000\text{mm}^3$ . El hematocrito hallado durante el shock fue en promedio de 39% y el de plaquetas de  $91\ 000\text{mm}^3$ . Al comparar la evolución de los hematocritos y plaquetas, encontramos una tendencia de caída en plaquetas y un ascenso de hematocrito más rápidos, hasta alcanzar la etapa crítica, con un ascenso menos marcado en las plaquetas y descenso variable en el hematocrito, en los días posteriores. Con una variación en relación al momento del Shock, de + 14,7% en el Htc, respecto al basal y una variación en las plaquetas de -62% respecto al basal. *En conclusión:* Si bien no se encontraron parámetros clínicos o laboratoriales que permitan predecir la evolución a Shock por Dengue. El seguimiento estricto de estos mismos parámetros (como el monitoreo seriado de presión arterial desde el ingreso del paciente), permite una identificación temprana y una comprensión de los problemas clínicos durante las diferentes fases de esta enfermedad, permitiendo un enfoque terapéutico racional y oportuno.

**Palabras clave:** Dengue; Virus del Dengue; Dengue Grave; Shock por dengue, Perú

## ABSTRACT

We conducted a clinical description of patients who were enrolled with serologically confirmed dengue shock or clinical features, admitted to the Hospital de Apoyo Iquitos "Cesar Garcia Garayar" during the last outbreak of Dengue in Loreto, and from 01 January to 28 February 2011, 55 patients were adults who met the inclusion criteria, according to the new WHO classification. Of these 80% were female, mean age was 30 years (range 15 to 74 years) in only 14% identify any comorbidity (Pregnancy, Hypertension, Diabetes) The warning signs that led hospitalization were: abdominal pain continued (63.6%), vomiting (56.4%), mucosal bleeding (23.7%, hepatomegaly (9%), ascitis (7.3%) and lethargy (1.8%). significance was found (P: 0.019) to correlate with mucosal bleeding younger age (median 20 years). The time from the onset of fever until the moment of shock was 3.7 days on average, during the shock mean arterial pressure was 54.2 mmHg, pulse pressure 26.6 mmHg. Thrombocytopenia was found ( $<150\ 000\text{mm}^3$ ) in 76% of patients, although 47% of these had any hemorrhagic manifestation, 35.7% had no bleeding despite platelet count under to  $50\ 000\text{mm}^3$ . Hematocrit found during the shock was on average 39% and platelets  $91\ 000\text{mm}^3$ . By comparing the evolution of hematocrit and platelets, we found a downward trend in platelets and hematocrit rise faster to reaching the critical stage, with a less marked rise in platelets and variable decrease in hematocrit in the following days. With respect to the time variation of Shock, + 14.7% in Htc, compared to baseline and variation in platelets from baseline -62%. In conclusion: Although there were no clinical or laboratory parameters that predict progression to dengue shock. Strict monitoring of these parameters (such as serial monitoring of blood pressure since of the patient) allows early identification and understanding of clinical problems during the different phases of the disease, allowing a rational therapeutic approach and timely.

**Keywords:** *Dengue, Dengue virus, Dengue Grave; Dengue Shock, Perú*

## 1. INTRODUCCIÓN

El dengue es la arbovirosis mas prevalente del mundo, afecta a cerca de 70 países, con cifras estimadas de 5 000 000 de casos registrados entre el 2000 y el 2007<sup>(1)</sup>. En el Perú se registran casos de Dengue desde hace varios años, siendo las cifra del 2008, 2009 y 2010 de 7024, 4799 y 2764 casos respectivamente. Siendo estos registrados de acuerdo a la clasificación clínica que catalogaba los casos como Dengue clásico y Dengue Hemorrágico, sin embargo estos criterios eran muy rígidos y muchas veces no reflejaban la real magnitud del problema, no permitiendo así un manejo adecuado. Es por eso que la OMS/OPS en el 2010 siguiendo un consenso de expertos y en base a los estudios realizados hasta ese momento, estableció los nuevos criterios para clasificar esta entidad, estableciéndose tres categorías: Dengue sin signos de alarma, Dengue con signos de alarma y Dengue Grave, dentro de este último se consideran a su vez 3 posibles condiciones: Sangrado grave, Daño de órgano blanco y el Síndrome de shock por Dengue. Desde entonces dichos Organismos Internacionales promueven estudios que permitan validar y/o reajustar estos nuevos criterios<sup>(2,3)</sup>

La ciudad de Iquitos, ubicada en la Amazonia peruana, cuenta con una población estimada de 406 340 habitantes y tiene dos hospitales públicos uno de ello es el Hospital de Apoyo Iquitos “César Garayar García”. A inicios de este año, esta ciudad fue testigo de una de los brotes epidémicos de mayor impacto de los últimos tiempos, debido a la reintroducción de un nuevo genotipo del DENV-2 variedad americano/asiática, Cuyo saldo dejo alrededor de 9 639 casos de Dengue probable, más de 1000 casos que requirieron hospitalización, y 12 víctimas mortales, entre los meses de enero a febrero del 2011. De los casos hospitalizados casi un 34% correspondieron a Dengue Grave.<sup>(4)</sup>

En este contexto, es que decidimos documentar las características clínicas y laboratoriales de los pacientes que presentaron criterios de Síndrome de shock por Dengue, ya que esta es la variante más frecuente dentro de los casos de Dengue Grave que tuvimos la oportunidad de atender en este brote.

## 2. PLANEAMIENTO DEL ESTUDIO

### 2.1 Planteamiento del problema:

El dengue es la enfermedad viral transmitida por artrópodos que más morbilidad ocasiona mundialmente. Su incidencia ha aumentado en las últimas décadas, por lo que es considerada hoy en día como una enfermedad infecciosa emergente y un problema de salud pública global <sup>(5)</sup>.

Es la arbovirosis humana más importante en el mundo<sup>(6)</sup>. Se considera que la población mundial en riesgo de contraer dengue supera los 2.000 millones de personas; y es la décima causa de muerte debida a enfermedades infecciosas<sup>(7)</sup>. Durante las últimas décadas, en América se ha registrado el más drástico incremento en la actividad del dengue, especialmente en Brasil, Colombia, Cuba, Ecuador, Perú, Venezuela, y Paraguay<sup>(8)</sup>. La población más afectada es la pediátrica; pero en los últimos años, en América se ha revertido en parte esta situación.

Uno de los principales problemas en el tratamiento del dengue es la dificultad para distinguir tempranamente esta arbovirosis de otras causas de síndrome febril agudo (SFA). El diagnóstico diferencial incluye enfermedades como *influenza*, gastroenteritis, rubéola, fiebre tifoidea y leptospirosis, entre otras entidades infecciosas, cuya presentación clínica es muy similar a la generada por el dengue.

Debido a la baja especificidad de sus síntomas para la vigilancia epidemiológica del dengue se ha hecho énfasis en la identificación de anticuerpos específicos y el aislamiento del virus. Sin embargo, dado que los resultados de estas pruebas no están disponibles en los primeros días de la enfermedad, cuando se requieren para establecer pautas de tratamiento, es necesario hallar herramientas clínicas que permitan un diagnóstico temprano.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto una definición de caso presuntivo en la que, para ser considerado un caso de SFA como dengue, el paciente debe presentar fiebre asociada a dos o más de las siguientes manifestaciones: cefalea, dolor retroocular, mialgias, artralgias, exantema, manifestaciones hemorrágicas y leucopenia. La sensibilidad de esta definición es elevada; sin embargo, su especificidad para detectar casos de dengue en una cohorte de SFA puede ser tan baja como del 1 %, lo que podría llevar a una sobreestimación de la enfermedad. Aunque la suma de criterios clínicos de la OMS mejora la especificidad, esto genera una disminución importante de la sensibilidad<sup>(6)</sup>.

En el dengue sin signos de alarma, la sintomatología puede ser leve e inespecífica con fiebre, cefaleas, mialgias, artralgias, náuseas y vómitos, o incluso asintomática y ser una fuente desconocida de difusión. El dengue con signos de alarma comienza generalmente con pequeños sangrados de encías, petequias, microhematuria u, ocasionalmente, con hemorragias más severas, y evolucionar al síndrome de *shock por Dengue*. Éste, en general, según la literatura, aparece en una segunda infección y es más severo en niños. Se manifiesta por falla hemodinámica similar a cualquier otro tipo de *shock* y puede terminar en falla multiorgánica y muerte en el 5% de los menores de 15 años.<sup>(9)</sup> Diagnosticado tempranamente, y bien tratado, se recupera en 24 o 48 horas. El tratamiento del *shock* por dengue requiere de la administración inmediata de fluidos endovenosos. Pero, el manejo de las formas severas está basado en criterios extrapolados de otras causas de *shock*, y muchas veces de información empírica sin una sólida base científica. La fisiopatología del dengue complicado corresponde a una vasculitis inmune con extravasación de plasma a los tejidos, por lo que la fluidoterapia es relevante para el éxito del tratamiento. El tipo (coloides o cristaloides) y la cantidad de fluidos a utilizar es aun controversial.

Debido a sus características clínicas y riesgo implícito para la salud del paciente, las formas graves de esta enfermedad requieren idealmente tratamiento hospitalario. Sin Embargo, la identificación de estos pacientes suele hacerse de forma tardía ya que el Dengue grave en su inicio cursa como un síndrome febril agudo inespecífico, similar al de las formas leves del dengue. Aunque algunos estudios relacionan la gravedad principalmente con la aparición de hemorragias masivas, es sabido que pacientes con hemorragias menores o incluso sin hemorragias, pueden evolucionar hacia cuadros clínicos de dengue con hipotensión y shock<sup>(7,8)</sup>

La identificación de indicadores clínicos y de laboratorio asociados con la gravedad de esta enfermedad puede ser una herramienta valiosa en la atención oportuna de las complicaciones. El propósito de este estudio es describir los hallazgos clínicos y laboratoriales relevantes, que están relacionados con la gravedad del dengue, tomando atención en el Shock asociado a esta condición. Siendo el brote de Dengue registrado en la Región de Iquitos, de nuestro Perú, durante el inicio del año 2011 una oportunidad única para describir las características clínicas del Shock por Dengue.

## 2.2 Antecedentes del problema

En un estudio observacional analítico de corte transversal, Díaz-Quijano, et al.<sup>(9)</sup> En el que incluyó 891 pacientes, 420 con Dengue “clásico” DC y 471 con Dengue “Hemorrágico” DH, encontraron asociación entre DH y un registro en el ingreso de vomito (OR 1,89. IC 95%: 1,37-2,6; p:0,0001), hemorragia gingival (OR: 1,55; IC 95%: 1,11-2,18; p:0,01), epistaxis (OR:1,78; IC: 95% 1,28-2,48; p: 0,001); hematuria microscópica (OR:2,33. IC:95%:1,36-4; p:0,002) y exantema (OR:1,36; IC 95%: 1,04-1,77; p:0,02) Los valores de hematocrito tomados en urgencias y en el primer día de hospitalización fueron significativamente más elevados en el grupo con DH (p<0,001, en ambas observaciones). En el análisis multivariado, el hematocrito de urgencias de los pacientes con DH supero al de aquellos con DC, independientemente de las otras variables estudiadas (diferencias: 3,65; IC95%: 2,81-4,49)

En reuniones de expertos clínicos de dengue celebradas en La Habana, Cuba y en Kuala Lumpur (Malasia) ambas en el año 2007, quedo manifiesta la necesidad de revisar los aspectos relacionados al tratamiento y por ende de actualizar las guías clínicas de la Organización Mundial de Salud. Los protocolos que venían manejándose utilizaban criterios clínicos rígidos y se apoyaban demasiado en los resultados de laboratorio, lo que hacía que la clasificación que se venía utilizando de fiebre de dengue o dengue clásico, fiebre hemorrágica por dengue con o sin síndrome de choque por dengue, pudiera hacerse solamente al final de la enfermedad; lo cual por supuesto ayuda poco al tratamiento clínico exitoso del paciente. La clasificación que estuvo vigente excluye algunas formas graves del dengue tales como encefalitis, hepatitis, miocarditis, nefritis que cada vez son más frecuentes durante los brotes y en la mayoría de los casos no se informaban por no cumplir los criterios de la antigua clasificación. Esta evidencia forzó a los países a hacer adecuaciones a la clasificación del dengue y a dificultar las comparaciones internacionales.

Los hechos anteriores impulsaron una investigación conducida por el TDR (programa especial de investigación y capacitación en enfermedades tropicales, auspiciado por UNICEF, PNUD, Banco Mundial y OMS), en donde estuvieron representados varios países de la región de la Américas, con el fin de incorporar nuevos elementos científicos al diagnóstico, tratamiento y clasificación de los pacientes con dengue. Como resultado de este esfuerzo, en diciembre del 2009, la OMS publicó una actualización de las "Guías para el Diagnóstico, Tratamiento, Prevención y Control."<sup>(2)</sup>



El Programa Regional de Dengue de la OPS/OMS, ante la urgente necesidad de incorporar y adecuar a la región los avances en el tratamiento y teniendo en cuenta la alta prioridad que representa para disminuir muertes por esta causa, decidió convocar a una reunión de expertos del Grupo Técnico Internacional de dengue (GTI -Dengue), para hacer una adecuación y ajuste de las guías al continente americano, aprovechando el cúmulo de experiencias en el tratamiento del dengue en la región. Durante la epidemia de dengue que azotó Bolivia en el 2009, se puso a prueba la validación de la guía y se agregaron los ajustes necesarios para la región en el componente de atención al paciente con dengue, realizados en abril del 2010.<sup>(3)</sup>

Desde entonces, tanto la OMS como la OPS, han alentado la realización de estudios que pongan a prueba estos nuevos criterios de clasificación del dengue, tratando de afinar aun más estos o encontrar otros nuevos criterios clínicos o laboratoriales que permitan predecir la evolución hacia formas graves, como lo es el shock por Dengue.

## **2.3 Marco teórico**

### **Definición**

El dengue (del idioma africano swahili: *Ki denga pepo*: enfermedad súbita causada por malos espíritus)<sup>(19)</sup> es un padecimiento viral, sistémico, agudo, transmitido a las personas por el mosquito *Aedes aegypti*.<sup>(20,21)</sup>

## **EPIDEMIOLOGIA**

La Organización Mundial de la Salud ha clasificado al dengue, como una enfermedad infecciosa con una influencia dramática y negativa en la salud el medio ambiente y la economía, y estima que en el mundo se presentan 50 Millones de casos anualmente.<sup>(11)</sup>

El Dengue es endémico y epidémico virtualmente en cada país de regiones tropicales, fue citado en libro del record Guinness 2002, como la más importante fiebre hemorrágica causada por un virus y como el virus transportado por un artrópodo más extendido en todo el mundo<sup>(12)</sup>, es de importancia particular en Asia, América y el pacifico oeste, la mitad del mundo vive en países donde el dengue se constituye en una enfermedad endémica

El dengue se presenta en contextos con climas cálidos (de 15 a 40 °C) y con niveles de precipitación pluvial moderados y altos, donde se generan condiciones ambientales favorables para la reproducción del mosquito. Son muchos los factores

responsables de la actual pandemia por virus dengue (VDEN), entre los que cabe destacar; el crecimiento de la población mundial, el aumento de la migración y la urbanización no planeada que genera viviendas con inadecuados sistemas de almacenamiento de agua<sup>(13)</sup>. También el uso de cilindros y tanques destapados, la recolección deficiente de desechos sólidos (como recipientes pequeños y neumáticos) y la intensificación del tránsito internacional de personas y de productos, como las más importantes<sup>(14)</sup>. Un factor adicional, quizás el más importante, es la falta de participación comunitaria autogestiva en los programas preventivos oficiales con enfoque vertical

Así las difíciles condiciones ambientales y socioeconómicas en Latinoamérica condicionan brotes de dengue que tienen repercusiones negativas también en las economías nacionales. Las epidemias originan grandes costos de hospitalización, asistencia a enfermos y campañas de emergencia para el control de vectores<sup>(13)</sup>.

## **ETIOLOGÍA**

El virus del dengue es un arbovirus, miembro del genero Flavivirus (familia Flaviviridae) el cual agrupa alrededor de 70 miembros, dentro de los cuales existe un importante número de agentes patógenos, usualmente transmitidos por vectores como el virus de la encefalitis japonesa, el virus del oeste del Nilo y la fiebre amarilla. El Virus dengue (DEN-V) es particularmente importante porque existen cuatro distintos serotipos denotados como DENV-1, DENV-2, DENV-3, y DENV-4, el hombre es el mayor huésped del virus dengue<sup>(15)</sup>

La partícula viral del dengue es de forma esférica y mide entre 40 y 60 nm, compuesto por una sola partícula de RNA de sentido positivo con un genoma de aproximadamente 11kb de longitud y un peso molecular de 4,2 kD, consta de una envoltura formada por tres proteínas estructurales; proteína (core [C]; membrana [M], y una proteína de envoltura [E]) y siete proteínas no estructurales NS (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b y NS5)<sup>(16)</sup>

## **EVOLUCION DEL VIRUS DE DENGUE**

Lo que es menos claro es donde se origino el DEN-V, se sugiere un origen africano, principalmente porque muchos de los más diversos mosquitos que transportan flavivirus están distribuidos exclusivamente en África y, a menudo, infectan a primates. La historia evolutiva del virus del dengue, parece ser reciente. Hasta hace unos pocos cientos de años atrás el dengue era fundamentalmente una enfermedad selvática, constituyéndose ahora uno de los únicos arbovirus que ha logrado una adaptación no

selvática. Una pregunta obligada con relación al virus del dengue es. Por que el virus existe como cuatro serotipos. Según la hipótesis planteada por Holmes esto puede explicarse de dos maneras <sup>(17)</sup>. La más aceptada es que el DEN-V se separo en cuatro linajes distintos debido a divisiones ecológicas o geográficas (alopátricas) en diferentes poblaciones de primates, de modo que los cuatro serotipos evolucionaron independientemente. Alternativamente, el DEN-V puede haber evolucionado de un único virus (dentro de una misma población) debido a que la presencia de los cuatro serotipos antigénicamente diferentes facilito la transmisión viral a través del fenómeno de ampliación dependiente de anticuerpos. En virtud de este modelo, la selección natural favorece a los virus con un grado de disimilitud antigénica que maximiza la ampliación dependiente de anticuerpos, lo que facilita su transmisión reciproca. También tenemos que recordar que el virus dengue es un virus RNA, que muestran gran facilidad de presentar variaciones genéticas debido a la gran tasa de mutaciones dependientes del RNA polimerasa.

## **PATOGENIA**

Aunque solo las hembras adultas del mosquito *Aedes Aegypti* están directamente involucradas en la transmisión del dengue, un aumento en el número de hembras de los mosquitos adultos, aumenta las probabilidades de que un mosquito adquiera un patógeno y que este se transmita a un segundo huésped susceptible. Después de que la hembra del mosquito se alimenta de una persona viremica, se produce la replicación viral en el mosquito durante 1–2 semanas (periodo de incubación extrínseco) antes de que pueda transmitir el virus en subsiguientes intentos de alimentarse. Los intentos de alimentarse pueden ocurrir varias veces en un día a lo largo del periodo de vida del mosquito que es de 1-4 semanas.

Los mosquitos adultos se cobijan dentro de las casas y pican durante intervalos de 1-2 horas por la mañana y las últimas horas de la tarde. En áreas de transmisión endémica 1 de cada 20 casas puede contener un mosquito infectado. Los casos suelen agruparse en los habitantes de la casa y los lugares de desplazamiento de las personas y también por el rango de vuelo del mosquito (800 metros) producen la rápida extensión de la infección. Después de la picadura de un mosquito infectado, el virus se replica en los ganglios linfáticos locales, y en 2 -3 días se disemina por vía sanguínea a varios tejidos, los virus circulan en la sangre típicamente durante 5 días en los monocitos/macrófagos infectados. El malestar y los síntomas gripales que tipifican el dengue probablemente reflejan la respuesta de citocinas de los pacientes; no obstante la

mialgia, un síntoma cardinal puede indicar cambios anatomopatológicos en el músculo tipificado por un moderado infiltrado mononuclear con un acumulo de lípidos, el dolor músculo esquelético (fiebre rompe huesos) refleja la infección por el virus de la medula ósea.

El Choque en el SCD, aparece tras la repentina extravasación de plasma a sitios extravasculares, entre ellos la pleura, y las cavidades abdominales; normalmente con defervescencia de la fiebre y el aumento de la permeabilidad vascular que está asociado a activación inmune, demostrado por niveles plasmáticos elevados de receptores solubles del factor de necrosis tumoral (SRTNF/75), IL8, y interferon gama.<sup>(18)</sup>

## **INMUNIDAD**

Algunos estudios reportan que las formas graves de Dengue, serían entre 15 a 80 veces más frecuentes en una infección secundaria posiblemente asociado con la existencia de presencia de anticuerpos específicos contra el dengue. La infección por un serotipo de dengue brinda inmunidad homologa de larga duración, pero solo hay protección cruzada transitoria contra el resto de los serotipos, por lo que el individuo infectado por un serotipo pronto será susceptible a ser infectado por otro serotipo. Diversos factores de la inmunidad están involucrados en la respuesta del organismo contra el DEN-V. La glicoproteína E es el principal componente de la superficie externa del virus dengue y es el elemento dominante en la respuesta por anticuerpos en la infección por dengue. Los anticuerpos contra la glicoproteína E han demostrado inhibir la unión viral a las células y neutralizar la infectividad viral in vitro. La transferencia pasiva de anticuerpos contra la glicoproteína E protege a ratones del virus dengue.

La proteína NS1 si bien no es un componente del virión, también es un objetivo importante de anticuerpos contra el DEN-V. El NS1 se expresa en la superficie de las células infectadas y también se secreta en la circulación como un multímero soluble. Los anticuerpos contra NS1 pueden desencadenar activación del complemento mediada por lisis de células infectadas por virus dengue y han demostrado proteger a ratones contra el virus dengue. Un anticuerpo monoclonal dirigido contra la pre-proteína M también ha demostrado proteger a ratones contra el virus dengue; sin embargo, el mecanismo de esta protección y su importancia para la inmunidad protectora natural son inciertos.

Al igual que ocurre con otros virus, la respuesta de leucocitos CD4, CD8 al virus dengue se dirige contra varias proteínas virales, aunque la proteína NS3 parece ser más inmunogénica. La respuesta de las células T al virus dengue varía en su capacidad para

reconocer serotipos diferentes del virus dengue, dependiendo del grado de homología en un determinado epítipo. Sin embargo, la reactividad cruzada con varios serotipos es común, especialmente en epítipos. La reacción por linfocitos CD4 Y CD8 produce predominantemente altos niveles de IFN- $\gamma$ , así como TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , y quimiocinas incluyendo la proteína inhibidora de macrófagos-1  $\beta$ . En la medida que estas respuestas inmunes contribuyen a la protección a largo plazo la inmunidad natural de la infección primaria contra virus dengue no ha sido plenamente definido.<sup>(19)</sup>

## **VARIACIÓN EN LA INFECCIÓN Y EL RESULTADO CLÍNICO**

### **DIFERENCIAS EN LA SUSCEPTIBILIDAD DEL HUESPED**

Algunas personas pueden tener una predisposición, genéticamente determinada, al desarrollo de formas graves, posiblemente mediado por las diferencias de antígeno de leucocitos humanos (HLA) de haplotipos. Otros posibles factores incluyen edad, sexo, y presencia de enfermedades crónicas.

### **AMPLIFICACION DEPENDIENTE DE ANTICUERPO (ADA)**

Las formas graves se producen a menudo en pacientes que experimentan una infección secundaria. Halstead observó que personas con infecciones secundarias o lactantes con presencia de anticuerpos maternos circulantes eran más propensas a desarrollar cuadros graves y estableció que infecciones sucesivas por diferentes serotipos de virus dengue están asociadas con estas formas graves de la enfermedad. Según esta teoría, cantidades sub neutralizantes de inmunoglobulinas específicas del tipo IgG, no protegen frente a un segundo serotipo distinto al de la primera infección, y por el contrario al reaccionar con el segundo serotipo forman complejos virus anticuerpo que facilitan la entrada del virus a la célula fagocito mononuclear a través de la unión del fragmento Fc de la inmunoglobulina y el FcR de la célula diana. Aunque aun controversial, la mayoría de los datos disponibles sugieren que la inmunidad desempeña algún papel en la etiología de las formas graves de Dengue.<sup>(19)</sup>

### **VARIABILIDAD GENETICA**

La variabilidad genética podría jugar un papel importante en el resultado clínico y en su capacidad para producir formas graves. Observaciones recientes demostraron que el DEN-V genotipo americano fue neutralizado por anticuerpos para el DENV-1 existiendo una protección por anticuerpos que opera por la infección entre los diferentes virus del dengue.

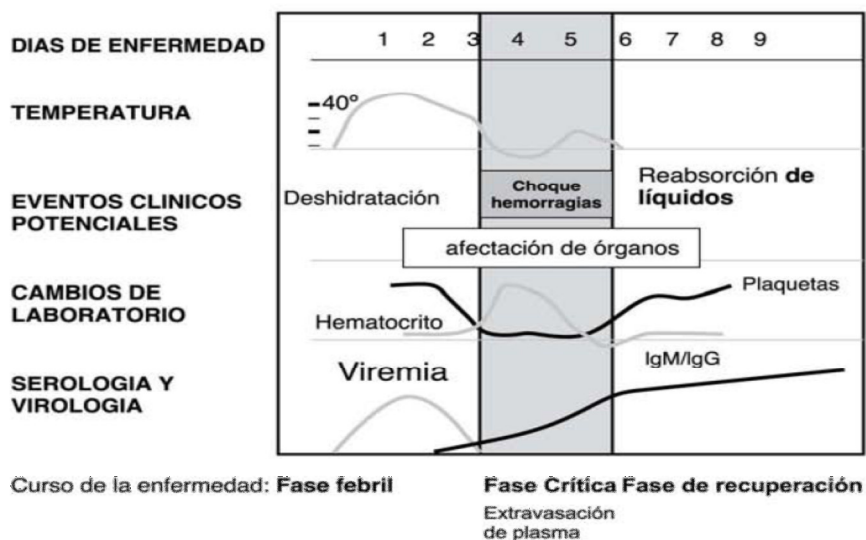
Otros autores mencionan que las formas graves de la enfermedad son causadas por infección de cepas muy virulentas del dengue, tales circunstancias podrían ser

originadas en circunstancias de hiperendemicidad y circulación concomitante de múltiples serotipos virales y presentar mutaciones producto de sucesivas replicaciones en hospederos filogenéticamente tan distintos como hombre y artrópodo, según esta teoría no sería necesaria una infección previa para desarrollar formas graves. Un ejemplo sucedió en el brote de DENV-2 genotipo americano en Iquitos Perú, donde se calculo que habría aproximadamente 50 000 infecciones secundarias. Y sobre la base de las tasas de progresión a las formas graves en Tailandia, esto debería haber dado lugar a 900 a más de 10 000 casos de casos graves, sin embargo, ninguna se informo. A modo de comparación, la epidemia de 1981 de DENV-2 genotipo Asiático en Cuba dio lugar a mas de 300 000 infecciones y unos 30 000 casos de enfermedad grave, con 158 muertes.

### Presentación Clínica

El dengue es una enfermedad infecciosa sistémica y dinámica. La infección puede cursar en forma asintomática o expresarse con un espectro clínico amplio que incluye las expresiones graves y las no graves. Después del período de incubación, la enfermedad comienza abruptamente y pasa por tres fases: febril, crítica y de recuperación. Para una enfermedad compleja en sus manifestaciones, el tratamiento es relativamente simple, barato y muy efectivo para salvar vidas, siempre y cuando se hagan las intervenciones correctas y oportunas. La clave es la identificación temprana y la comprensión de los problemas clínicos durante las diferentes fases de la enfermedad, lo que da lugar a un enfoque racional del abordaje de casos y una buena respuesta clínica.

**Figura 1. Curso Clínico del Dengue**



Fuente OPS<sup>(3)</sup>

## **Fase febril**

Generalmente, los pacientes desarrollan fiebre alta y repentina que puede ser bimodal. Por lo general, esta fase febril aguda dura de 2 a 7 días y suele acompañarse de enrojecimiento facial, eritema, dolor corporal generalizado, mialgias, artralgias, cefalea y dolor retroocular. Algunos pacientes pueden presentar odinofagia e hiperemia en faringe y conjuntivas. La anorexia, las náuseas y el vómito son comunes. En la fase febril temprana, puede ser difícil distinguir clínicamente el dengue de otras enfermedades febriles agudas. Una prueba de torniquete positiva en esta fase aumenta la probabilidad de Dengue<sup>(3)</sup>. Además, estas características clínicas son indistinguibles entre los casos de dengue y los de dengue grave. Por lo tanto, la vigilancia de los signos de alarma y de otros parámetros clínicos es crucial para el reconocimiento de la progresión a la fase crítica.

Pueden presentarse manifestaciones hemorrágicas menores, como petequias y equimosis en la piel. El hígado suele estar aumentado de tamaño y ser doloroso a la palpación, a los pocos días de la enfermedad. La primera anomalía en el hemograma es una disminución progresiva del recuento total de glóbulos blancos, que debe alertar al médico sobre una probabilidad alta de dengue. La bradicardia relativa es común en esta fase: la fiebre no eleva sustancialmente la frecuencia cardíaca<sup>(3)</sup>.

## **Fase crítica**

Cerca de la desaparición de la fiebre, cuando la temperatura desciende a 37,5°C o menos y se mantiene por debajo de este nivel, por lo general, en los primeros 3 a 7 días de la enfermedad, puede aumentar la permeabilidad capilar paralelamente con los niveles del hematocrito. Esto marca el comienzo de la fase crítica. El período de extravasación de plasma, clínicamente y por lo general, dura de 24 a 48 horas. Puede asociarse con hemorragia de las mucosas nasal (epistaxis) y de las encías (gingivorragia), así como con sangrado vaginal en mujeres en edad fértil (metrorragia o hipermenorrea)<sup>(3)</sup>.

La leucopenia con neutropenia y linfocitosis con 15% a 20% de formas atípicas, seguida de una rápida disminución del recuento de plaquetas, suele preceder a la extravasación de plasma. En este punto, los pacientes sin un gran aumento de la permeabilidad capilar mejoran, mientras que aquellos con mayor permeabilidad capilar pueden empeorar como resultado de la pérdida de volumen plasmático.

El grado de extravasación de plasma es variable. El derrame pleural y la ascitis pueden ser clínicamente detectables en función del grado de pérdida de plasma y del

volumen de líquidos administrados. Por lo tanto, la radiografía de tórax, la ecografía abdominal o ambas pueden ser herramientas útiles para el diagnóstico. El aumento del hematocrito, así como el estrechamiento de la presión arterial diferencial, o presión de pulso, y la caída de la presión arterial media, reflejan la intensidad de la extravasación de plasma. El choque ocurre cuando un volumen crítico de plasma se pierde por extravasación. Casi siempre es precedido por signos de alarma. Cuando se produce el choque, la temperatura corporal puede estar por debajo de lo normal. Si el período de choque es prolongado o recurrente, resulta en la hipoperfusión de órganos que da como resultado su deterioro progresivo, acidosis metabólica y coagulopatía de consumo. Todo esto conduce a hemorragias graves que causan disminución del hematocrito, leucocitosis y agravamiento del estado de choque. Las hemorragias en esta fase se presentan principalmente en el aparato digestivo (hematemesis, melena), pero pueden hacerlo en el pulmón o en el sistema nervioso central.

Cuando hay hemorragia grave, en lugar de leucopenia puede observarse que el recuento total de glóbulos blancos aumenta. El compromiso grave de diferentes órganos, como la hepatitis grave, la encefalitis, la miocarditis y la hemorragia profusa, también puede desarrollarse sin extravasación evidente de plasma o choque<sup>(3)</sup>. El riñón, el pulmón y el intestino pueden también verse afectados por la misma causa. Así como el páncreas, aunque se dispone aún de poca información sobre la repercusión en este órgano.

Los pacientes que mejoran después de que baja la fiebre, se consideran casos de dengue sin signos de alarma. Al final de la fase febril, algunos pueden progresar a la fase crítica de extravasación de plasma sin desaparición de la fiebre. Ésta desaparecerá algunas horas después. En estos casos, la presencia de signos de alarma y los cambios en el recuento sanguíneo completo, deben usarse para identificar el inicio de la fase crítica y la extravasación de plasma. Los que empeoran con la caída de la fiebre y presentan signos de alarma, son casos de dengue con signos de alarma. Estos pacientes con signos de alarma casi siempre se recuperan con la rehidratación intravenosa temprana. No obstante, algunos pueden deteriorarse progresivamente y se consideran como casos de Dengue grave.

### **Fase de recuperación**

Cuando el paciente sobrevive a la fase crítica la cual no excede las 48 a 72 horas, pasa a la fase de recuperación, que es cuando tiene lugar una reabsorción gradual del líquido extravasado, el cual regresa del compartimiento extravascular al intravascular,



hay una mejoría del estado general, se recupera el apetito, mejoran los síntomas gastrointestinales se estabiliza el estado hemodinámico y se incrementa la diuresis.

Algunas veces puede presentarse una erupción en forma de "islas blancas en un mar rojo". Asimismo, puede producirse prurito generalizado. La bradicardia y las alteraciones electrocardiográficas son comunes durante esta etapa. El hematocrito se estabiliza o puede ser menor debido al efecto de dilución del líquido reabsorbido. Por lo general, el número de glóbulos blancos comienza a subir poco después de la desaparición de la fiebre. La recuperación en el número de plaquetas suele ser posterior a la de los glóbulos blancos. La dificultad respiratoria, el derrame pleural y la ascitis masiva se pueden producir en cualquier momento, si es excesiva o prolongada la administración de líquidos intravenosos, durante la fase crítica o la de recuperación. También, puede dar lugar a edema pulmonar o insuficiencia cardíaca congestiva.

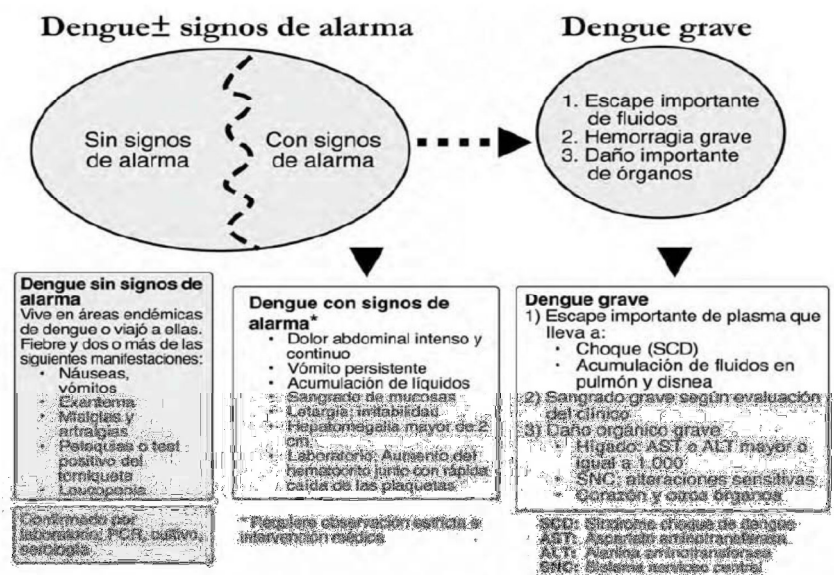
Los diversos problemas clínicos durante las diferentes fases del dengue, se resumen en la siguiente tabla:

**Tabla 1. Problemas clínicos en las distintas fases del Dengue**

Fase febril	Deshidratación; la fiebre alta puede asociarse a trastornos neurológicos y convulsiones en los niños pequeños.
Fase crítica	Choque por la extravasación de plasma; hemorragias graves, compromiso serio de órganos.
Fase de recuperación	Hipervolemia (si la terapia EV de fluidos ha sido excesiva)

Fuente: Adaptado del manual de la OPS<sup>(3)</sup>

**Figura 2. Clasificación del Dengue**



Fuente: OPS<sup>(3)</sup>

La clasificación recomendada por la Organización Mundial de la Salud en el 2009, es la llamada clasificación revisada, la cual surgió a partir de los resultados del estudio DENCO, que incluyó casi 2.000 casos confirmados de dengue de ocho países y dos continentes, y establece dos formas de la enfermedad: Dengue y Dengue grave. El llamado dengue con signos de alarma es parte de la forma dengue pero, se le describe aparte por ser de extrema importancia su conocimiento para decidir conductas terapéuticas y hacer prevención -en lo posible- del dengue grave.

### **Dengue sin signos de alarma**

La descripción clínica coincide con la fase febril del dengue. Este cuadro clínico puede ser muy florido y "típico" en los adultos, que pueden presentar muchos de estos síntomas o todos ellos durante varios días (no más de una semana), para pasar a una convalecencia que puede durar varias semanas. En los niños, puede haber pocos síntomas y la enfermedad puede manifestarse como un "síndrome febril inespecífico". La presencia de otros casos confirmados en el medio al cual pertenece el niño febril, es determinante para sospechar el diagnóstico clínico de dengue.

### **Dengue con signos de alarma**

Cuando baja la fiebre, el paciente con dengue puede evolucionar a la mejoría y recuperarse de la enfermedad, o presentar deterioro clínico y manifestar signos de alarma. Los signos de alarma son el resultado de un incremento de la permeabilidad capilar y marcan el inicio de la fase crítica.

**Dolor abdominal intenso y continuo:** No se asocia con la hepatomegalia de aparición más o menos brusca durante la fase crítica del dengue, ni a presuntas erosiones de la mucosa gástrica, tal como se demostró durante la primera epidemia de dengue hemorrágico en la región de las Américas, ocurrida en Cuba en 1981. La nueva hipótesis es que el dolor intenso referido al epigastrio es un dolor reflejo asociado a una relativa gran cantidad de líquido extravasado hacia las zonas pararrenales y perirrenales, que irrita los plexos nerviosos presentes en la región retroperitonea. Esto se ha confirmado parcialmente mediante estudios de ultrasonido realizados en niños indonesios con choque por dengue, de los cuales, en 77% se observaron "masas" liquidas perirrenales y pararrenales, las cuales no se presentaron en los niños sin choque

(3)

Además, el engrosamiento súbito de la pared de la vesícula biliar por extravasación de plasma, puede producir dolor en el hipocondrio derecho, sin signos de inflamación, lo cual algunos han considerado erróneamente como colecistitis alitiásica. La extravasación ocurre también en la pared de las asas intestinales, que aumentan bruscamente de volumen por el líquido acumulado debajo de la capa serosa, lo cual provoca dolor abdominal de cualquier localización. Este dolor puede ser tan intenso como para simular cuadros de abdomen agudo (colecistitis, colelitiasis, apendicitis, pancreatitis, embarazo ectópico o infarto intestinal) <sup>(3)</sup>

**Vómito persistente:** Tres o más episodios en una hora, o cinco o más en seis horas. Impiden una adecuada hidratación oral y contribuyen a la hipovolemia. El vómito frecuente se ha reconocido como un signo clínico de gravedad <sup>(3)</sup>

**Acumulación de líquidos:** Puede manifestarse por derrame pleural, ascitis o derrame pericardio y se detecta clínicamente, por radiología o por ultrasonido, sin que se asocie a dificultad respiratoria ni a compromiso hemodinámico, en cuyo caso se clasifica como Dengue grave.

**Sangrado de mucosas:** Puede presentarse en encías, nariz, vagina, aparato digestivo (hematemesis, melena) o riñón (hematuria).

**Alteración del estado de conciencia:** Puede presentarse irritabilidad (inquietud) o somnolencia o letárgica), con un puntaje en la escala de coma de Glasgow menor de 15.

**Hepatomegalia:** El borde hepático se palpa más de 2 cm por debajo del margen costal.

**Aumento progresivo del hematocrito:** Es concomitante con la disminución progresiva de las plaquetas, al menos, en dos mediciones, durante el seguimiento del paciente.

### **Dengue grave**

Las formas graves de dengue se definen por uno o más de los siguientes criterios: (i) Shock por extravasación del plasma, acumulación de líquido con dificultad respiratoria, o ambas; (ii) Sangrado profuso que sea considerado clínicamente importante por los médicos tratantes, o (iii) Compromiso grave de órganos. Por lo general, cuando disminuye la fiebre, si se incrementa la permeabilidad vascular y la hipovolemia empeora, puede producirse Shock. Esto ocurre con mayor frecuencia al cuarto o quinto día (rango de 3 a 7 días) de la enfermedad y casi siempre es precedido por los signos de alarma. Durante la etapa inicial del choque, el mecanismo de compensación que mantiene normal la presión arterial sistólica también produce taquicardia y vasoconstricción periférica con reducción de la perfusión cutánea, lo que da lugar a extremidades frías y retraso del tiempo de llenado capilar. El médico puede

obtener en la medición una presión sistólica normal y subestimar la situación crítica del enfermo. Los pacientes en estado de choque por dengue a menudo permanecen conscientes y lúcidos. Si se mantiene la hipovolemia, la presión sistólica desciende y la presión diastólica se mantiene, lo que resulta en disminución de la presión del pulso y de la presión arterial media. En estadios más avanzados, ambas descienden hasta desaparecer de modo abrupto. El choque y la hipoxia prolongada pueden conducir a insuficiencia orgánica múltiple y a un curso clínico muy difícil. El dengue es una infección viral en la que no circulan lipopolisacáridos, por lo que no hay fase caliente del choque. El choque es netamente hipovolémico, al menos en su fase inicial.

Se considera que un paciente está en choque si la presión del pulso (es decir, la diferencia entre las presiones sistólica y diastólica) es de 20 mm Hg o menor, o si hay signos de mala perfusión capilar (extremidades frías, llenado capilar lento o pulso rápido y débil) en niños y en adultos. Debemos tener en cuenta que en los adultos la presión de pulso de 20 mm Hg o menor puede indicar un choque más grave. La hipotensión suele asociarse con choque prolongado, que a menudo se complica por sangrado importante. También, es útil el seguimiento de la presión arterial media para determinar la hipotensión. En el adulto se considera normal cuando es de 70 a 90 mm Hg. Una presión arterial media por debajo de 70 mm Hg se considera hipotensión.

Las hemorragias graves son de causalidad múltiple: factores vasculares, desequilibrio entre coagulación y fibrinólisis, y trombocitopenia, entre otros, son causa de las mismas. En el dengue grave puede haber alteraciones de la coagulación, pero éstas no suelen ser suficientes para causar hemorragias graves. Cuando se produce un sangrado mayor, casi siempre se asocia a un choque profundo, en combinación con hipoxia y acidosis, que pueden conducir a falla orgánica múltiple y coagulopatía de consumo. Puede ocurrir hemorragia masiva sin choque prolongado y ese sangrado masivo puede ser criterio de dengue grave si el médico tratante lo considera así. Ese tipo de hemorragia se presenta también cuando se administra ácido acetilsalicílico, AINE o corticosteroides.

Puede presentarse insuficiencia hepática aguda, encefalopatía, miocardiopatía o encefalitis, incluso en ausencia de extravasación grave del plasma o choque. Este compromiso serio de órganos es por sí solo criterio de dengue grave. La manifestación clínica es semejante a la de la afectación de estos órganos cuando se produce por otras causas. Tal es el caso de la hepatitis grave por dengue, en la que el paciente puede presentar ictericia (signo que no es frecuente en la enfermedad dengue), así como aumento exagerado de las enzimas, trastornos de la coagulación (particularmente,

prolongación del tiempo de protrombina) y manifestaciones neurológicas<sup>(3)</sup>. La miocarditis por dengue se expresa principalmente por bradicardia (a veces, taquicardia supraventricular), inversión de la onda T y disfunción ventricular: hay alteración de la función diastólica, así como disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo<sup>(3)</sup>. El compromiso grave del sistema nervioso central se manifiesta principalmente por convulsiones y trastornos de la conciencia. Sin embargo, la mayoría de las muertes por dengue ocurren en pacientes con choque profundo y, a veces, la situación se complica debido a sobrecarga de líquidos.

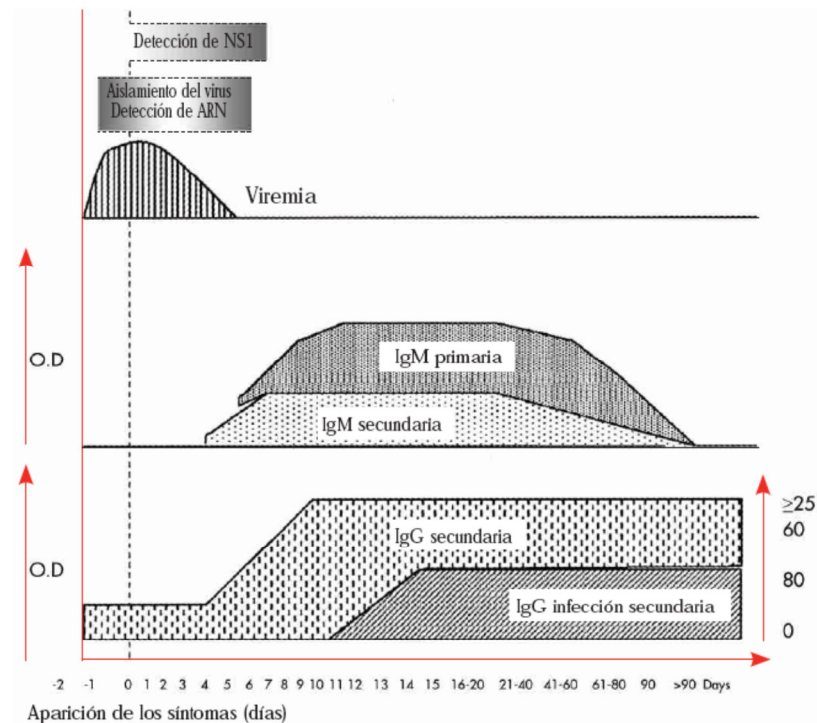
### **Diagnostico laboratorial**

Los exámenes de laboratorio para confirmar la infección por el virus del dengue pueden abarcar la detección del virus, el ácido nucleico viral, antígenos o anticuerpos o una combinación de estas técnicas. Después de la aparición de la enfermedad, el virus se puede detectar durante 4 a 5 días en el suero, el plasma, las células sanguíneas circulantes y otros tejidos. Durante las primeras etapas de la enfermedad, se puede usar el aislamiento del virus, la detección del ácido nucleico o el antígeno para diagnosticar la infección. Al final de la fase aguda de la infección, la serología constituye el método de elección para el diagnóstico. La respuesta de los anticuerpos a la infección difiere de acuerdo con el estado inmunitario del huésped. Cuando la infección del dengue se presenta en personas que no han sido previamente infectadas con un flavivirus ni inmunizadas con una vacuna de flavivirus (por ejemplo, para fiebre amarilla), los pacientes desarrollan una respuesta primaria de anticuerpos caracterizada por un lento aumento de anticuerpos específicos. Los anticuerpos IgM son el primer isotipo de inmunoglobulina en aparecer. Estos anticuerpos se pueden detectar en 50% de los pacientes alrededor de los días 3 a 5 después de la aparición de la enfermedad, y aumentan a 80% para el día 5 o a 99% para el día 10. Los niveles de IgM alcanzan el pico, aproximadamente, 2 semanas después de la aparición de los síntomas y luego declinan a niveles no detectables durante 2 a 3 meses. Generalmente, los anticuerpos IgG anti-dengue en el suero se pueden detectar en títulos bajos al final de la primera semana de la enfermedad, y aumentan lentamente desde entonces, y los anticuerpos IgG son todavía detectables en el suero después de varios meses, y probablemente incluso de por vida<sup>(3)</sup>.

Durante una infección secundaria de Dengue (una infección por dengue en un huésped infectado previamente por un virus de dengue, o algunas veces después de una vacunación o infección de flavivirus no relacionada con el dengue), los títulos de

anticuerpos se elevan rápidamente y reaccionan ampliamente contra muchos flavivirus. La IgG es el isotipo de inmunoglobulina que predomina, es detectable a niveles altos, aun en la fase aguda, y persiste por períodos que duran de 10 meses a toda la vida. Los primeros niveles de IgM en la etapa de convalecencia son significativamente más bajos en las infecciones secundarias que en las primarias y en algunos casos es posible que no se detecten<sup>(3)</sup> Para distinguir entre las infecciones primarias y las secundarias de dengue, se usan las relaciones entre los anticuerpos IgM e IgG. Se ha elaborado una serie de métodos de diagnósticos de laboratorio para apoyar al manejo del paciente y el control de la enfermedad. La selección del método de diagnóstico depende del propósito para el cual se realizan las pruebas (por ejemplo, diagnóstico clínico, estudio epidemiológico, desarrollo de vacunas), el tipo de laboratorio y la experiencia y conocimientos técnicos disponibles, los costos y el tiempo de recolección de las muestras.

**Figura 3. Línea de tiempo aproximada de las infecciones primarias y secundarias por el virus del dengue y los blancos diagnósticos que se pueden usar para detectar la infección**

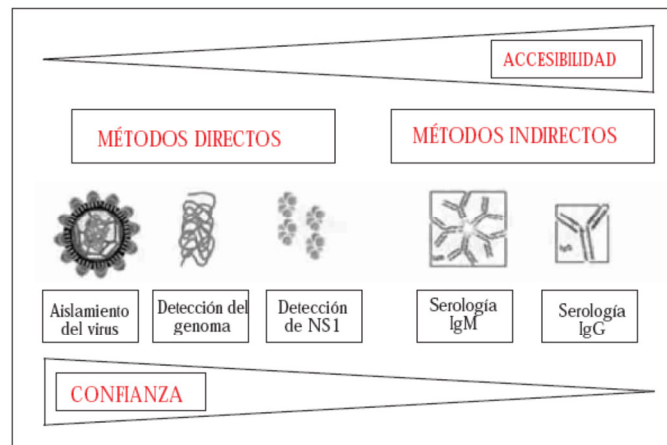


Fuente: OMS <sup>(2)</sup>

En general, las pruebas con gran sensibilidad y especificidad requieren experiencia y conocimientos técnicos y tecnologías más complejas, en tanto que las pruebas rápidas pueden sacrificar la sensibilidad y especificidad por la facilidad de su realización y la velocidad de su práctica. Las técnicas de aislamiento del virus y

detección del ácido nucleico son más laboriosas y más costosas, pero también, son más específicas que la detección de anticuerpos mediante métodos serológicos. En la figura 4 se muestra una relación inversa entre la facilidad de uso o accesibilidad de un método de diagnóstico y la confianza en los resultados de la prueba.

**Figura 4. Comparación de las pruebas diagnósticas de acuerdo con su accesibilidad y confianza**



Fuente: OMS <sup>(2)</sup>

**Tabla2. Resumen de las características operativas, de los métodos de diagnóstico de dengue**

Métodos diagnóstico	Diagnóstico de infecciones agudas	Tiempo para resultados	Espécimen	Tiempo de recolección después de la aparición de los síntomas	Instalaciones
Aislamiento viral e identificación de serotipo	Confirmado	1-2 semanas	Sangre total, suero, tejidos	1-5 días	Instalaciones para cultivos de mosquito o células, laboratorio BSL-2/BSL3 <sup>a</sup> microscopio fluorescente o equipo de biología molecular
Detección de ácido nucleico	Confirmado	1 ó 2 días	Tejido, sangre total, suero, plasma	1-5 días	Laboratorio BSL-2, equipo para biología molecular
Detección de antígenos	Aun sin determinar Confirmado	1 día >1 día	Suero Tejido para inmunquímica	1-6 días NA	Facilidades para ELISA Facilidades para histología
ELISA IgM IgM prueba rápida	Probable	1-2 días 30 minutos	Suero, plasma, sangre total	Después de 5 días	Facilidades para ELISA Sin suministros adicionales Facilidades para ELISA
IgG (suero pareado) mediante prueba ELISA, IH o neutralización	Confirmado	7 días o más	Suero, plasma sangre total	Sueros agudos 1-5 días; convaleciente después de 15 días	Laboratorio BSL-2 para ensayo de neutralización

Fuente: OMS <sup>(2)</sup>

**Tabla 3. Interpretación de las pruebas de diagnóstico del dengue**

Muy sugestivo	Confirmado
Uno de los siguientes: 1. IgM positiva en una sola muestra de suero 2. IgG positiva en una sola muestra de suero con un título IH de 1.280 o más	Uno de los siguientes: 1. PCR positiva 2. Cultivo del virus positivo 3. Seroconversión IgM en sueros pareados 4. Seroconversión IgG en sueros pareados o aumento cuádruplicado del título IgG en sueros pareados

Fuente: Adaptadas del estudio de Dengue y Control (DENCO) OMS <sup>(2)</sup>

## **TRATAMIENTO <sup>(3)</sup>**

### **Evaluación general**

La anamnesis debe incluir:

- Fecha del inicio de la fiebre o enfermedad
- Cantidad de ingestión por vía oral
- Búsqueda de signos de alarma
- Evacuaciones líquidas
- Cambios en el estado de conciencia: irritabilidad, somnolencia, letargia, lipotimias, mareos, convulsiones y vértigo,
- Diuresis (frecuencia, volumen y hora de la última micción)
- Determinar si hay familiares con dengue o dengue en la comunidad o historia de viajes recientes a áreas endémicas de dengue
- Condiciones coexistentes tales como lactantes menores, adultos mayores de 60 años, embarazo, obesidad, asma, diabetes mellitus, hipertensión, etc.
- Caminatas en áreas boscosas o baños en corrientes o caídas de agua (considerar el diagnóstico diferencial de leptospirosis, tifus, malaria, fiebre amarilla, fiebre tifoidea)
- Comportamiento sexual desprotegido reciente, drogadicción (considerar el síndrome de seroconversión por VIH)

### **Examen físico**

- Evaluar el estado mental con la escala de Glasgow
- Evaluar el estado de hidratación
- Evaluar el estado hemodinámico. Tomar el pulso y la presión arterial. Determinar la presión arterial media y la presión del pulso o presión diferencial.
- Evaluar la presencia de derrames pleurales, taquipnea, respiración de Kussmaul
- Comprobar la presencia de dolor abdominal, ascitis, hepatomegalia



- Buscar la presencia de exantema, petequias o signo de Herman "mar rojo con islas blancas" Buscar manifestaciones hemorrágicas espontáneas o provocadas
- Prueba del torniquete (repetir si previamente fue negativa). Frecuentemente es negativa en las personas obesas y durante el choque.

### **Laboratorio**

En los pacientes con fiebre en los que se considere la posibilidad de dengue como diagnóstico, los estudios de laboratorio deben incluir lo siguiente.

- Cuadro hemático completo inicial:
- El hematocrito determinado en la fase febril temprana representa el valor basal del paciente.
- Un descenso en el número de leucocitos hace más probable el diagnóstico de dengue.
- Una disminución rápida en el número de plaquetas, concurrente con un hematocrito que aumenta en relación con el basal, es sugestiva de progresión a la fase crítica de extravasación plasmática.
- Pueden considerarse estudios adicionales: Pruebas de funcionamiento hepático, glucemia, albúmina, electrolitos, urea y creatinina, bicarbonato o lactato séricos, enzimas cardíacas
- Examen de orina o, en su defecto, densidad urinaria

Las pruebas de laboratorio para confirmar el diagnóstico no son necesarias para el manejo clínico de los pacientes, excepto en casos con manifestaciones inusuales.

- De acuerdo a lo expuesto y otras circunstancias del paciente, se debe decidir la pauta terapéutica a seguir:
  - Tratamiento en el hogar (grupo A),
  - Remisión para manejo en un hospital o sala de dengue (grupo B) o
  - Tratamiento de urgencia y remisión de emergencia (grupo C).

### **Grupo A. Pacientes que pueden ser tratados en el hogar**

Éstos son los pacientes que toleran volúmenes adecuados de líquidos por la vía oral y han orinado, por lo menos, una vez cada 6 horas, no tienen signos de alarma y no están en el día en que baja la fiebre. No tienen ninguna condición clínica asociada ni riesgo social. Los pacientes ambulatorios deben evaluarse diariamente y se les debe hacer un hemograma, al menos, cada 48 horas, para observar la progresión de la enfermedad hasta por 24 a 48 horas después del descenso de la fiebre. Cuando baje la fiebre, se deben buscar los signos clínicos de alarma

Debe aconsejarse a los pacientes o a los responsables de ellos que regresen urgentemente a un hospital si se presenta alguno de los signos de alarma. Dándole las siguientes recomendaciones: Reposo en cama, líquidos rehidratantes, de preferencia no agua sola (ya que puede causar desequilibrio hidroelectrolítico). Paracetamol: Adultos: 500 a 1.000 mg por VO cada 6 a 8 horas, (max 4 g día). Niños: dosis de 10 a 15 mg/kg VO c/6 a 8 h. Baños con esponja mojada en agua tibia. Recomendaciones: buscar y eliminar los criaderos de zancudos en la casa y sus alrededores. Uso de mosquiteros (pabellones, toldos) en pacientes enfermos.

### **Grupo B. Pacientes con signos de alarma o condiciones asociadas**

El objetivo es prevenir el choque. En este grupo se incluyen los pacientes que cumplan con uno o más de los siguientes puntos:

1. Signos de alarma.
2. Presencia de enfermedades y condiciones concomitantes, que hagan que el dengue o su manejo pueda complicarse, por ejemplo, embarazo, niño menor de dos años, adultos mayores de 60 años, obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, asma, falla renal, enfermedades hemolíticas, etc.
3. Riesgo social: vive solo o vive lejos de donde puede recibir atención médica, falta de transporte, pobreza extrema.

#### **Dengue con signos de alarma:**

- Obtenga un hemograma completo (hematocrito, plaquetas y leucocitos) antes de hidratar al paciente. El no disponer de un hematocrito no debe retrasar el inicio de la hidratación.
- Administre inmediatamente soluciones cristaloides a 10 ml/kg en la primera hora; puede ser solución salina normal (SSN) al 0,9% o lactato de Ringer.
- Vigilancia estricta de los signos vitales, particularmente, la presión arterial.
- Evalúe nuevamente al paciente cada hora si no existe mejoría clínica y la diuresis es menor de 1 ml/kg en una hora, y repita la carga una o dos veces más.
- Evalúe nuevamente al paciente si hay mejoría clínica y la diuresis es de 1ml/kg O mayor por hora.

**Reduzca el goteo** a 5-7 ml/kg en una hora, en las siguientes dos a cuatro horas, y continúe reduciéndolo progresivamente.

- **Evalúe nuevamente el estado clínico del paciente y repita el hematocrito.**

Si hay deterioro de los signos vitales o incremento rápido del hematocrito después de tres cargas, maneje el caso como si fuera un choque.

**La mejoría está indicada por:**

- Diuresis adecuada;
- Disminución del hematocrito por debajo del valor de base en un paciente estable;
- La vía oral se mantiene según la tolerancia del paciente, aun en presencia de signos de alarma.

Los pacientes con signos de alarma deben ser controlados hasta que el riesgo pase (hasta 48 horas después de que la fiebre desaparezca). Debe mantenerse un adecuado balance de líquidos y electrolitos.

**Grupo C Tratamiento del choque**

Inicie la rehidratación intravenosa con cristaloides a razón de 20 ml/kg en 15 a 30 minutos. Observe la evolución del paciente; si desaparecen los signos de choque, disminuya el volumen de líquidos a 10 ml/kg en una hora, por una a dos horas, y repita el hematocrito.

- Si la evolución clínica es satisfactoria y el segundo hematocrito disminuye respecto al primero, disminuya el volumen de hidratación a razón de 5 a 7 ml/kg por hora durante seis horas; en adelante, mantenga la hidratación de acuerdo con el estado del paciente.
- Si, por el contrario, después del primer bolo de hidratación, el paciente continúa con signos de choque, repita la dosis de volumen de cristaloides a razón de 20 ml/kg por hora y tome una nueva muestra para hematocrito. Si con este volumen de líquidos el paciente mejora, desaparece el choque y disminuye el hematocrito, continúe con el aporte de líquidos tal como se refiere anteriormente para el paciente con evolución favorable.
- Si luego de haber administrado dos bolos de hidratación intravenosa, el paciente continúa inestable y el hematocrito continúa alto comparado con el de base, administre un tercer bolo de cristaloides a igual dosis. Si con este tercer bolo el paciente muestra mejoría clínica, disminuya progresivamente los volúmenes de hidratación intravenosa, tal como se ha referido anteriormente.
- Si el paciente no mejora, evalúe nuevamente su condición hemodinámica (signos vitales)

Valore la función de bomba (miocardiopatía, miocarditis) y defina el uso de aminos.

Valore las condiciones médicas concomitantes (cardiopatías, neumopatías, vasculopatías, nefropatías, diabetes, obesidad, embarazo). Logre, en lo posible, la estabilización de la condición de base.

Valore la acidosis persistente y el riesgo de hemorragia (oculta), y trátelas.

Si el paciente continúa con signos vitales inestables (choque persistente) o el hematocrito persiste elevado comparado con el de base, a pesar del tratamiento vigoroso con cristaloides, es el momento de valorar la administración excepcional de solución coloidal a razón de 10 a 20 ml/kg por hora, en 30 minutos .

Evalúe al paciente nuevamente luego de esta dosis. Si hay mejoría clínica y el hematocrito disminuye, cambie a solución cristaloidal a razón de 10 ml/kg por hora durante una a dos horas y continúe la disminución progresiva de acuerdo con la evolución del paciente.

Si no mejora, continúe con coloides hasta una segunda dosis, 10-20 ml/kg en una hora, y evalúelo nuevamente. Pueden necesitarse otros bolos de solución hidratante durante las próximas 24 horas. La velocidad y el volumen de cada bolo deben valorarse según la respuesta clínica. Los pacientes con dengue grave deben ser ingresados, preferentemente, en áreas de cuidados intensivos.

En el momento en que se produzca una disminución súbita del hematocrito, que no esté acompañada de mejoría del paciente, se debe pensar que alguna hemorragia importante ha ocurrido y se debe considerar la necesidad de practicar una prueba cruzada y transfundir glóbulos rojos empaquetados (5 a 10 ml/kg), cuyos volúmenes pueden repetirse según la evolución del paciente.

Además, es necesario evaluar la función de la coagulación del paciente (tiempo de protrombina (TP), tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa) y fibrinógeno). Si el fibrinógeno es menor de 100 mg/dl, se debe priorizar la transfusión de crioprecipitados (1ul/kg). Si el fibrinógeno es mayor de 100 mg y la TP, TPTa es mayor de 1,5 veces el valor normal del control, se debe considerar la transfusión de plasma fresco congelado (10 ml/kg) en 30 minutos.

La trombocitopenia en el dengue no es necesariamente un factor predictor de sangrado, por lo cual no está indicado el uso profiláctico de plaquetas.

Se debe considerar la transfusión de plaquetas:

- En caso de sangrado persistente no controlado, después del estado de choque con factores de coagulación corregidos.
- En caso de operación cesárea de urgencia con riesgo de sangrado. Actúe según el protocolo hemoterapéutico.

### **Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas**

La hemorragia de mucosas puede presentarse en cualquier caso de dengue, pero si el paciente permanece estable con la reanimación con líquidos, debe considerarse como un sangrado de bajo riesgo. Por lo general, el sangrado mejora rápidamente

durante la fase de recuperación. En los casos de trombocitopenia profunda, se debe ordenar reposo estricto en cama y medidas de protección contra traumatismos, para reducir el riesgo de sangrado. No se deben aplicar inyecciones intramusculares, para evitar hematomas.

Cuando se presenta un sangrado importante, generalmente, es de origen digestivo o, en mujeres adultas, vaginal. El sangrado interno puede no ser aparente durante muchas horas hasta que ocurra la primera evacuación con melenas.

Los pacientes con riesgo de hemorragias graves son aquéllos con:

- Choque prolongado o resistente al tratamiento;
- Choque, hipotensión e insuficiencia renal o hepática, y acidosis metabólica grave y persistente;
- Uso de agentes antiinflamatorios no esteroideos;
- Enfermedad ulcerosa péptica preexistente;
- Tratamiento anticoagulante;
- Alguna forma de trauma, incluyendo la inyección intramuscular.

### **Otras complicaciones del dengue**

Tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia pueden presentarse, incluso en ausencia de diabetes mellitus, uso de agentes antidiabéticos o ambos. En casos graves de dengue, también se observan con frecuencia alteraciones de los electrolitos y desequilibrios ácido-básicos, probablemente relacionados con las pérdidas gastrointestinales por vómito o diarrea, o producidos por el uso de soluciones hipotónicas para la reanimación y la corrección de la deshidratación. Puede presentarse: hiponatremia, hipopotasemia, hiperpotasemia, desequilibrios del calcio sérico y acidosis metabólica. También, hay que estar alerta para identificar las infecciones concomitantes y las infecciones hospitalarias.<sup>(3)</sup>

## **2.4 Hipótesis**

La correlación entre las características clínicas y laboratoriales permiten predecir, el desarrollo de Shock por Dengue

## **2.5 Objetivos**

### **2.5.1 General**

- Describir las características clínicas y laboratoriales del Shock por Dengue, en el Brote de Iquitos 2011.

### **2.5.2 Específicos**

- Caracterizar los pacientes con Shock por Dengue, según: Edad, Sexo, Ocupación, grado de instrucción, comorbilidad asociada, antecedentes de dengue, signos de alarma, nivel de hematocrito, plaquetas, leucocitos totales, linfocitos y presencia de sangrado.
- Describir el momento del Shock en relación a los días transcurridos desde el inicio de la fiebre, ingreso a la Unidad de Dengue, cese de la fiebre.
- Describir las variables hemodinámicas de los pacientes con Shock: Presión Sistólica mínima, presión diastólica mínima, frecuencia cardiaca, presión de pulso, presión arterial media.
- Describir la tendencia en la evolución de plaquetas en los pacientes que presentaron Shock por Dengue.
- Describir la tendencia en la evolución del hematocrito en los pacientes que presentaron Shock por Dengue.
- Correlacionar el nivel de plaquetas y hematocrito con los Signos de alarma en los pacientes que presentaron Shock por Dengue.
- Correlacionar los niveles de hematocrito con la presencia de sangrado, en los pacientes que desarrollaron shock por Dengue
- Correlacionar los niveles de plaquetas con la presencia de sangrado, en los pacientes que desarrollaron shock por Dengue

## **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **3.1 Tipo de estudio**

Estudio descriptivo, de corte transversal

### **3.2 Diseño de investigación**

Diseño observacional

### **3.3 Muestra de estudio**

Se estudiarán un total de 55 pacientes adultos con evidencia clínica y/o serológica de infección aguda por el virus del Dengue, que cumplieron criterios de Dengue grave por Shock, a su ingreso o durante su seguimiento en la Unidad de Dengue del Hospital de Apoyo Iquitos, durante los meses de Enero y Febrero del 2011(Último brote de Dengue en la Región Nor-Oriental Peruana)

### 3.4 Criterios de inclusión

- Paciente de ambos sexos, mayores de 15 años, que ingresa a la Unidad de Dengue, con diagnóstico confirmado (Prueba rápida, serología y/o PCR ) o presuntivo de Dengue grave por Shock o con Diagnóstico de Dengue con Signos de Alarma que desarrollan Shock durante su internamiento (Presión Arterial sistólica menor a 90 y Presión Arterial Diastólica menor a 60).
- Pacientes que presenten Plaquetopenia en el curso de enfermedad febril con sospecha diagnóstica de Shock por Dengue.
- Pacientes que además del Diagnóstico presuntivo o definitivo de Shock por Dengue, presentan Hipertensión, Diabetes Mellitus, Embarazo, etc. En los que no se identifique alguna otra causa que explique el shock.

### 3.5 Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 15 años
- Pacientes que en el momento del alta no hayan sido considerados como Dengue Grave, por Síndrome de Shock por Dengue
- Pacientes que no tengan todos los datos completos, descritos en la historia clínica
- Pacientes a quienes no se les haya monitoreado la Presión Arterial y la diuresis con balance hídrico en forma continua hasta las 48 horas post episodio de shock.
- Pacientes que no hayan tenido como mínimo 5 evaluaciones diarias en forma ambulatoria o seguimiento hospitalario sea en la unidad de dengue o en piso de Infectología
- Pacientes con serología compatible con Dengue, que presenten foco establecido de Shock Séptico.

### 3.6 Descripción de variables

#### Variable Independiente

Pacientes con Shock por Dengue

#### Variables Dependientes

Signos de alarma (*Vómitos persistentes, dolor abdominal intenso, acumulación clínica de fluidos, sangrado por mucosas, letargia o Irritabilidad, hepatomegalia > 2cm del reborde costal derecho, rápido incremento del Htc, acompañado de descenso de plaquetas*), Presión mínima sistólica (*en mmHg*), presión mínima diastólica (*en mmHg*), frecuencia cardíaca, duración de la

hipotensión (*en minutos*), presión arterial media, presión de pulso, números de periodos de hipotensión, días transcurridos desde el inicio de la fiebre, días transcurridos desde el ingreso a febriles, días transcurridos desde la caída de fiebre.

### **Variables Intervinientes**

Edad (*en años cumplidos*), sexo, grado de instrucción (*primaria, secundaria, superior*), ocupación (*su casa, comerciante, estudiante, empleado, otros*), comorbilidades (*gestante, hipertensión, diabetes, otros*), antecedente de Dengue. Hematocrito (%), recuento de plaquetas (*en mm<sup>3</sup>*), recuento de leucocitos (*en mm<sup>3</sup>*), linfocitos (*en mm<sup>3</sup>*). Hemorragias mayores (*ginecorragia, hematemesis o melena, hematuria, otros*) y menores (*gingivorragia y epistaxis*)

### **3.8 Tareas específicas para el logro de resultados, recolección de datos u otros**

Los datos de las fichas clínicas, se obtuvieron de la historia clínica y los no consignados se obtuvieron de la entrevista directa con el paciente. Se realizó un seguimiento diario de los pacientes ingresados a la Unidad de Dengue o al piso de Infectología, en el Hospital de Apoyo Iquitos. De esta manera los pacientes que se internaron como Dengue con signos de alarma y evolucionaron a Shock por Dengue pudieron ser captados.

### **3.9 Procesamiento de datos**

Los datos se compilaron en la hoja electrónica de Excel 2007 y fueron procesados obteniendo frecuencias absolutas y relativas de cada una de las variables, calculando las medidas de tendencia central y los respectivos rangos. En los casos que correspondía se aplicaron pruebas no paramétricas con el paquete estadístico STATA 11.0.

## **4. RESULTADOS:**

Se caracterizaron las variables clínicas de 55 pacientes adultos (mayores de 15 años), hospitalizados en el Hospital de Apoyo Iquitos “Cesar Garayar Garcia”; que cumplieron con los criterios de Dengue Grave (establecidos por la OMS), enmarcados dentro del Síndrome de Shock por Dengue.

De ellos, 44/55 (80%), fueron mujeres y el 11/55 (20%) fueron varones. El promedio de edad fue de 30.9 años, la mediana de 25 años, con un rango entre (15 a 74 años). Respecto al grado de instrucción un 28/55 (50.9%) tenían estudios secundarios. Un 20/55 (36.4%) primaria y 7/55 (12.7%) educación Superior. (*Tab.4*)



En lo concerniente a la ocupación, encontramos que: 25/55 (45%) manifestaron como ocupación Su casa, 20/55 (36.4%) eran estudiantes, 7/55 (12.7%) empleados, 3 /55 (5.5%) comerciantes. (Tab.4)

Respecto a las comorbilidades se registraron que 4/55 (7,3%) eran Hipertensos, 2/55 (3.6%) diabéticos y 2/55 (3.6%) gestantes, el resto no parecía tener alguna condición de comorbilidad. Y solo el 9% (5/55) manifestaron antecedente de Dengue. Sin embargo en 18/55 pacientes (32.7%) se encontró serología IgG positiva.

**Tabla 4. Características clínicas de los Pacientes adultos que desarrollaron Síndrome de Shock por Dengue**

	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa	Promedio	Mediana	Rango
<b>Edad (años)</b>			30.9	25.0	15 - 74
<b>Sexo</b>					
Masculino	11/55.	20.0%			
Femenino	44/55.	80.0%			
<b>Grado de Instrucción</b>					
Primaria	20/55.	36.4%			
Secundaria	28/55.	50.9%			
Superior	7/55.	12.7%			
<b>Ocupación</b>					
Estudiante	20/55.	36.4%			
Empleado	7/55.	12.7%			
Comerciante	3/55.	5.5%			
Su casa	25/55.	45.5%			
<b>Comorbilidades</b>					
Gestante	2/55.	3.6%			
Diabético	2/55.	3.6%			
Hipertenso	4/55.	7.3%			
<b>Antecedente dengue</b>	5/55.	9.1%			
<b>Signos de alarma</b>					
Dolor abdominal intenso y continuo	35/55.	63.6%			
Vómitos persistentes	31/55.	56.4%			
Acumulación de líquidos	4/55.	7.3%			
Sangrado de mucosas	13/55.	23.6%			
Letargia, irritabilidad	1/55.	1.8%			
Hepatomegalia mayor a 2 cm	5/55.	9.1%			
<b>Pacientes que Presentaron Sangrado</b>	26/55	47.3%			
<b>Lugar de sangrado</b>					
Vaginal	9	16.4%			
Gastrointestinal	8	14.5%			
gingivorragia	11	20.0%			
Epistaxis	2	3.6%			
<b>Confirmación serológica</b>	30/55.	54.5%			

Dentro de los Signos de Alarma, que presentaron estos pacientes encontramos que 35/55 (63.6%) presentaron dolor abdominal, 31/55 (56.4%) vómitos persistentes, 13/55 (23.7%) sangrado por mucosas (gingivorragia o epistaxis). En 5/55 (9%) y en 4/55 (7.3%) se documento hepatomegalia mayor de 2 cm por debajo del reborde costal derecho y ascitis respetivamente, por ecografía (sin embargo debe mencionarse que no todos los pacientes tuvieron ecografía abdominal). (Tab.4) Registrándose letargia en un caso, dicho caso correspondía a una paciente de 65 años, que fue internado a los 5 días de iniciados los síntomas, presentando compromiso del nivel de conciencia, afortunadamente mejoro con el tratamiento de soporte (Caso confirmado por prueba rápida IgG e IgM positivos).

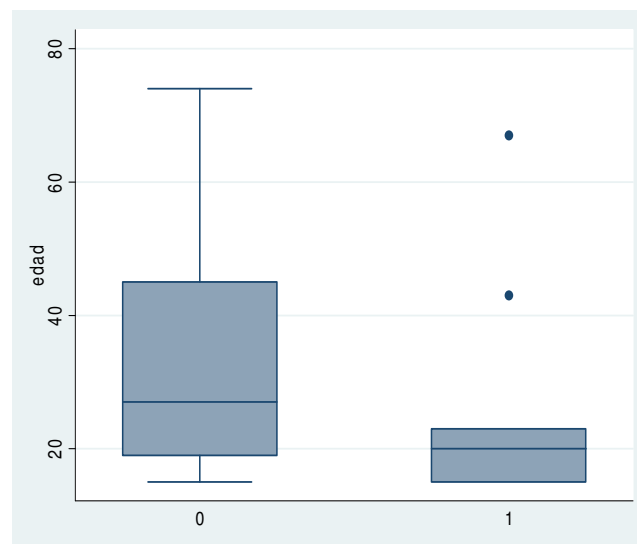
Quisimos correlacionar algunos de estos hallazgos para ver si podían establecerse correspondencias, sin embargo dado el tamaño muestral y el tipo de estudio, no se pudo arribar a resultados significativos. Sin embargo nos pareció importante hacer notar la siguiente relación:

**Tabla 5. Descripción de edad según la presencia de sangrado por mucosas.**

<b>Sangrado por mucosas</b>	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>P*</b>
No	32.97	27	15	74	0.0187
Si	24.15	20	15	67	
Total	30.89	25	15	74	

\*Mann-Whitney

**Figura 5: Grafico de cajas de edad según sangrado de mucosas**



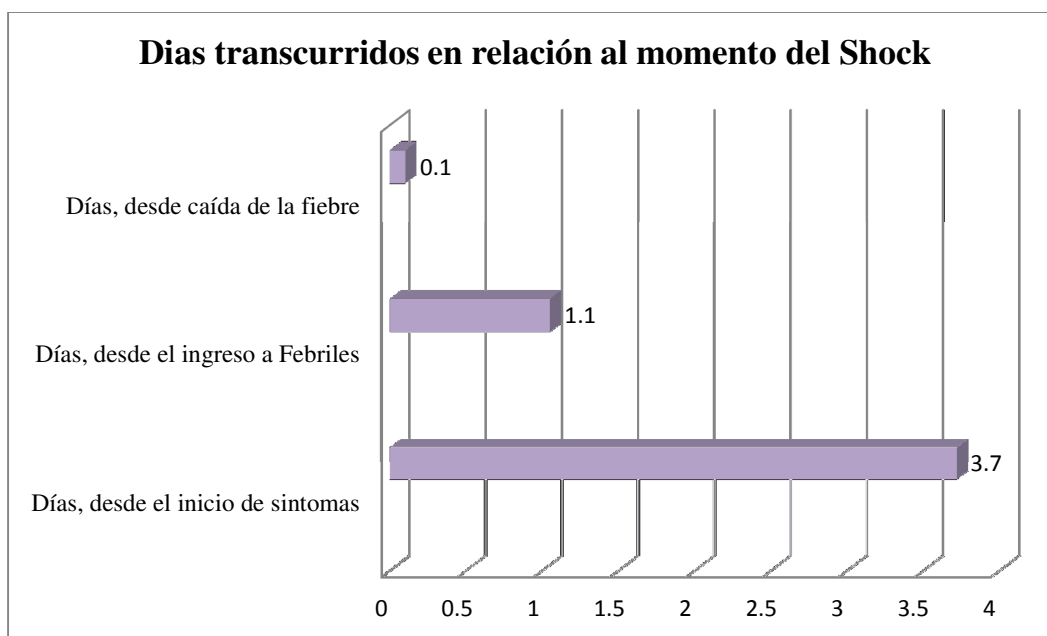
Al correlacionar las edades de estos pacientes con la presencia de sangrado por mucosas. Se observa que la mediana de edad en el grupo que presenta sangrado de mucosas es de 20 años y en el grupo que no presenta sangrado de mucosas es de 27 años. De manera que la distribución de edades en los pacientes que presentaron sangrado de mucosas es significativamente diferente ( $p<0.05$ ) respecto a los que no presentaron esta manifestación hemorrágica. (Tab.5)

**Tabla 6. Parámetros clínicos y laboratoriales del Shock**

	Promedio	Mediana	Rango	F. Abs	F. Rel
<b>Tiempo transcurrido respecto al día del Shock:</b>					
Días desde el inicio de síntomas	3.7	4.0	1 - 8		
Días desde ingreso a Febriles	1.1	1.0			
Días desde caída de la fiebre	0.1	0.0			
Hrs desde el ingreso a Febriles	17.1	0.0			
<b>Parámetros Hemodinámicas (Shock):</b>					
Presión mínima sistólica	71.9	80.0			
Presión mínima diastólica	45.3	50.0			
Frecuencia Cardiaca	70.4	65.0			
Duración de hipotensión (minutos)	115.7	60.0	30 - 720		
Presión arterial media	54.2	60.0			
Presión de pulso	26.6	30.0			
Numero de periodos de hipotensión	1.6	1.0	1 - 5		
<b>Parámetros Hematológicos:</b>					
Valor de leucocitos totales	4184.2	3700.0	2100 - 13400		
Valor absoluto de linfocitos	1097.5	864.0	168 - 4340		
Hematocrito basal	34	36.3	30 - 47		
Hematocrito de shock	39	38.4	24 - 48		
Plaquetas basales	240000	264363.6	74000 - 531000		
Plaquetas de shock	91000	124690.9	14000 - 425000		
Diferencial Hcto con basal				+	5 14.7%
Diferencial Plaquetas con basal				-	149000 62.1%

Dentro de los parámetros de Shock, la presión mínima sistólica fue en promedio de 71 mmHg y la presión diastólica 45 mmHg , una frecuencia cardiaca de 70.4 x min mediana de 65 x min, una presión de pulso en promedio de 26.6 y una Presión arterial media en promedio de 54.2. Una duración del periodo de hipotensión en promedio de 115.7 min con un rango entre (30 a 720 min) y una recurrencia de los periodos de hipotensión de 1.6 en promedio, con un rango entre 1 a 5 episodios). (Tab.6)

**Figura 6.**

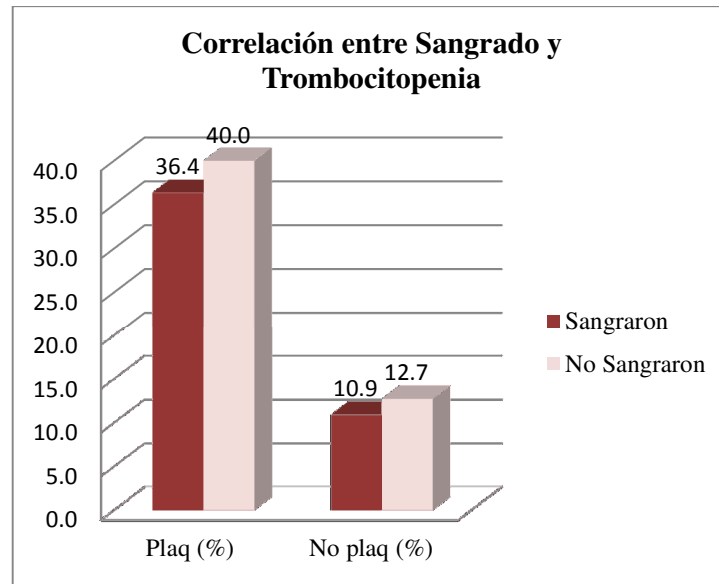


Respecto al momento del Shock, los días transcurridos desde el inicio de síntomas fue de 3.7 días (1 a 8 días), respecto a su internamiento de 1.1 días, respecto a la caída de la fiebre 0,1 día (con un promedio en horas de 17 hrs respecto a su internamiento) (*Fig.6*)

En cuanto a algunos parámetros laboratoriales, el recuento de leucocitos totales alcanzo un promedio de  $4\,184\text{ mm}^3$  (con un valor mínimo de  $2\,100\text{ mm}^3$  y uno mayor de  $13\,400\text{ mm}^3$ ) y de linfocitos totales de  $1\,097\text{ mm}^3$  (con un valor mínimo de  $168\text{ mm}^3$  y uno mayor de  $4\,340\text{ mm}^3$ ), el hematocrito basal fue de 34%, con un hematocrito (Htc) en el día del shock de 39%, las plaquetas basales de  $240\,000\text{ mm}^3$  y unas plaquetas al shock de  $91\,000\text{ mm}^3$ . Con lo que se encontró una diferencial de + 5% de Htc (en porcentaje + 14,7%), respecto al Htc basal, así como una diferencial de -  $149\,000\text{ mm}^3$  plaquetas (- 62.1%), respecto a las plaquetas basales. (*Tab.6*)

En 26/55 (47.3%) pacientes se registro alguna manifestación hemorrágica (sea esta mayor o menor y/o presentándose en algunos casos más de un sitio de sangrado), resultando la gingivorragia el lugar más común en 11 casos, 9 casos con sangrado vaginal y 8 con sangrado gastrointestinal (hematemesis o melena) y 2 casos con epistaxis.

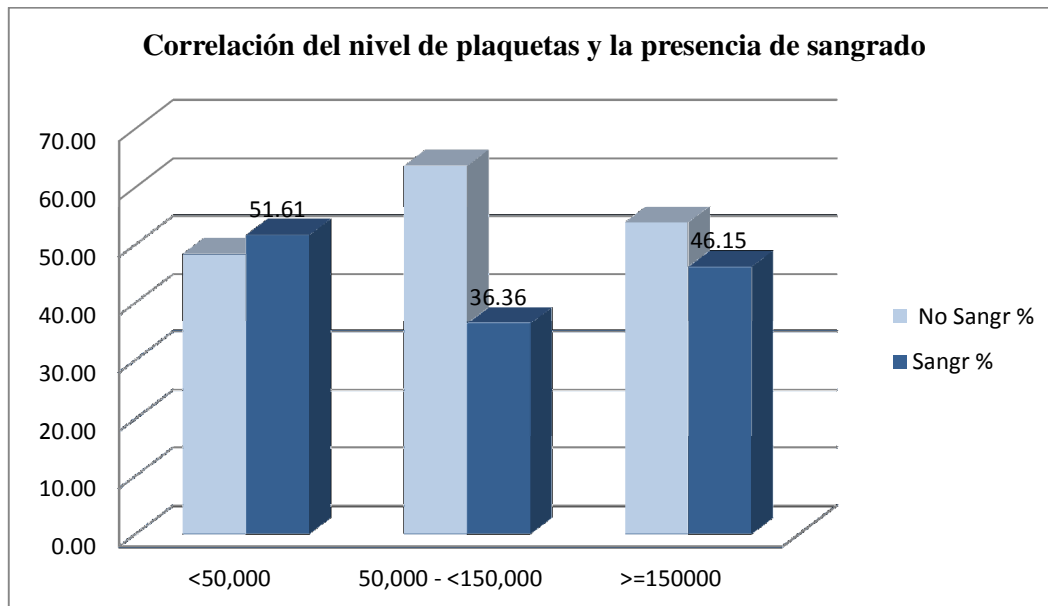
**Figura 7**



**Tabla 7. Correlación del nivel de plaquetas y la presencia de sangrado**

Nivel de plaquetas	No sangrado		Sangrado		Total
		%	n	%	
<50,000	15	48.39	16	51.61	31
50,000 - <150,000	7	63.64	4	36.36	11
>=150000	7	53.85	6	46.15	13
Total	29	52.73	26	47.27	55

**Figura 8.**



Asimismo 42/55 pacientes (76%) presentaron trombocitopenia, (menor a 150 000mm<sup>3</sup> plaquetas) de estos, 20/55 (36.4%) presentaron alguna manifestación hemorrágica, así hubo un 22/55 (40%) que no sangraron. (Fig.7)

Lo mismo comprobamos al relacionar los niveles de plaquetas con la presencia o no de alguna manifestación hemorrágica, encontrando que de todos los pacientes (31/55) que tuvieron < 50 000mm<sup>3</sup> plaquetas el 51.6% sangraron, de los que tuvieron entre 50 000 a 150 000mm<sup>3</sup> plaquetas (11/55) solo el 36.4% sangraron y de los que tuvieron más de 150 000mm<sup>3</sup> plaquetas (13/55) solo el 46.2% sangraron, por lo que no parece existir una relación directa entre uno y otro evento. (Tab.7-Fig.8)

Dado el contexto del brote, solo 30/55 (54.6%) de pacientes contaron con confirmación serológica y/o molecular de infección por Dengue Virus, el resto 25/55 (45.45%) fue definido el diagnóstico por cuadro clínico y parámetros laboratoriales. Asimismo cabe destacar que 18/55 (32.7%) tuvieron IgG positivo lo cual podría estar relacionado a infecciones pasadas por Dengue o al inicio de seroconversión.

**Figura.9**

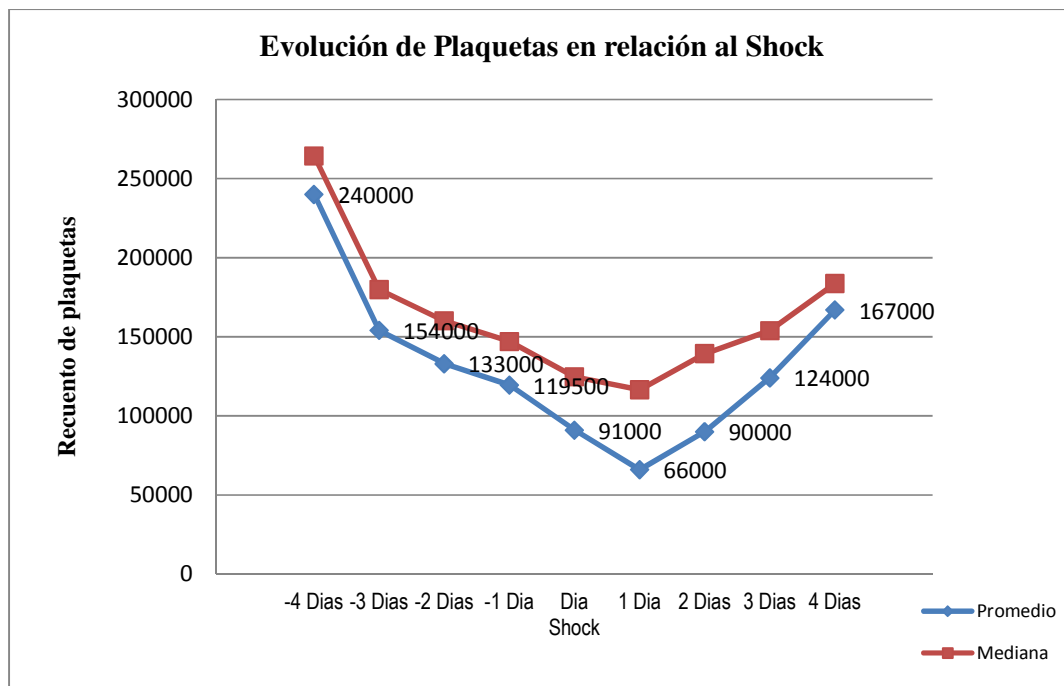
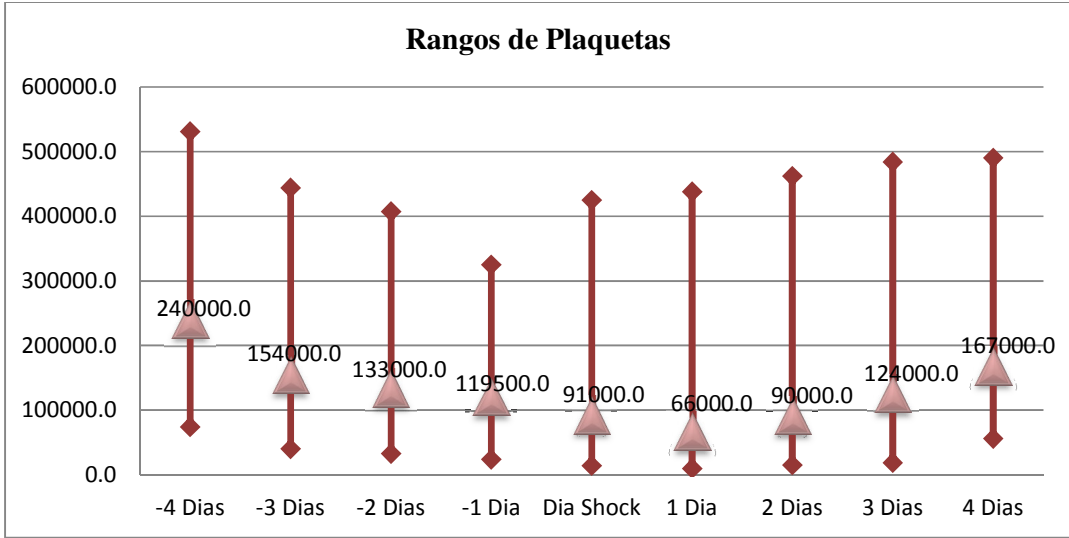
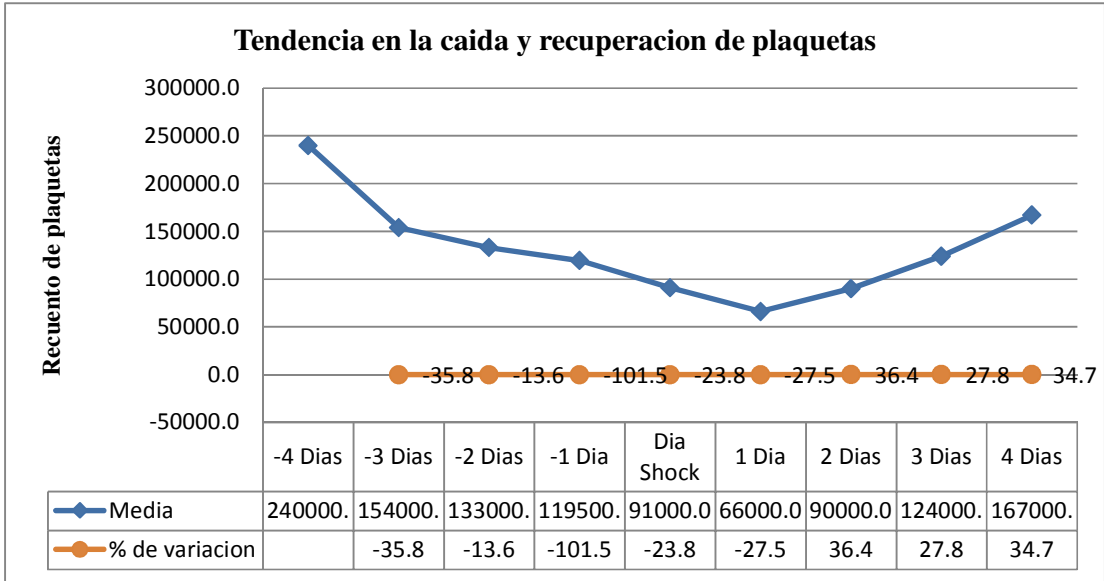


Figura.10



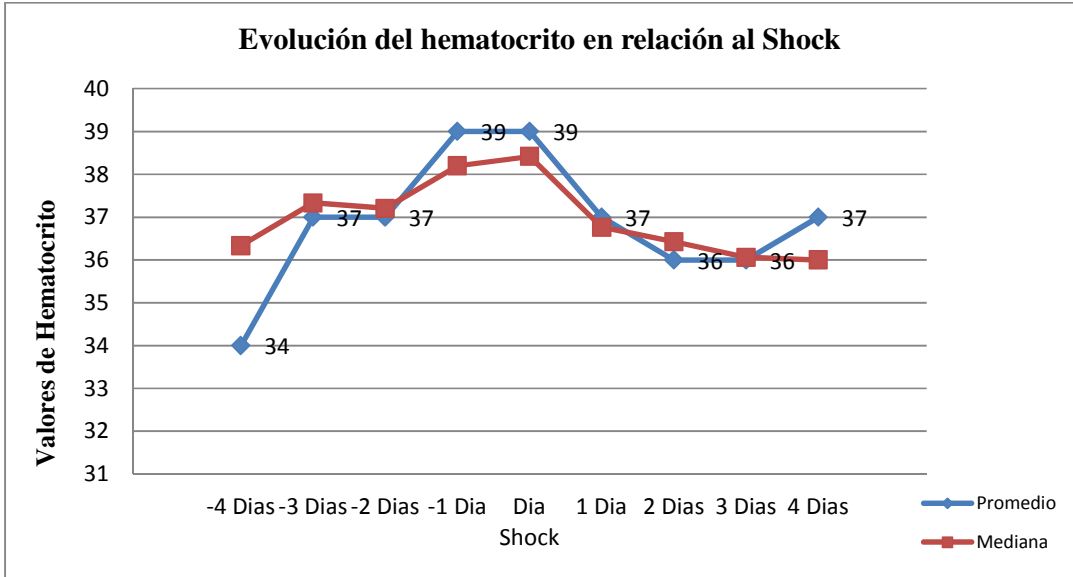
En cuanto al recuento de plaquetas en relación al shock, el grafico de las medidas de tendencia central nos muestra una progresiva tendencia a la plaquetopenia conforme se acerca al evento central (Shock), donde alcanza valores de 91000 plaquetas, con un rango entre 14000 mm<sup>3</sup> a 450000 mm<sup>3</sup> (Fig10), teniendo como valores basales (4 días antes del evento) una media de 240000mm<sup>3</sup> con un rango entre 74000 a 531000, sin embargo el nivel de plaquetas más bajo no siempre coincidía con dicho evento si no que se encontró menor recuento plaquetario en el día posterior al evento, donde hallamos una media de 66000mm<sup>3</sup> plaquetas (Fig.9), con rangos entre 10000 mm<sup>3</sup> a 438000 mm<sup>3</sup>, con posterior recuperación progresiva del nivel de plaquetas, registrándose al cuarto día pos shock, una media de 167000 mm<sup>3</sup> plaquetas, con rangos entre 56000 mm<sup>3</sup> a 490000 mm<sup>3</sup>.

Figura.11

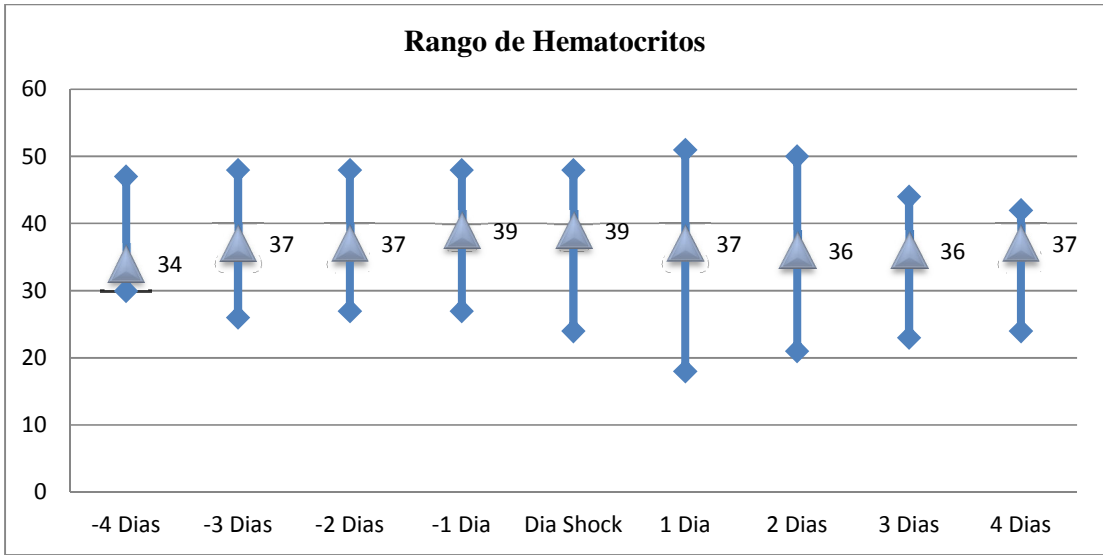


Al calcular el porcentaje de variación respecto al basal encontramos que en el día previo al Shock se registra la caída más marcada en el nivel de plaquetas (- 101.5%) con posterior recuperación progresiva luego del primer día, posterior al shock (36.4%) (Fig.11)

**Figura 12**



**Figura 13**

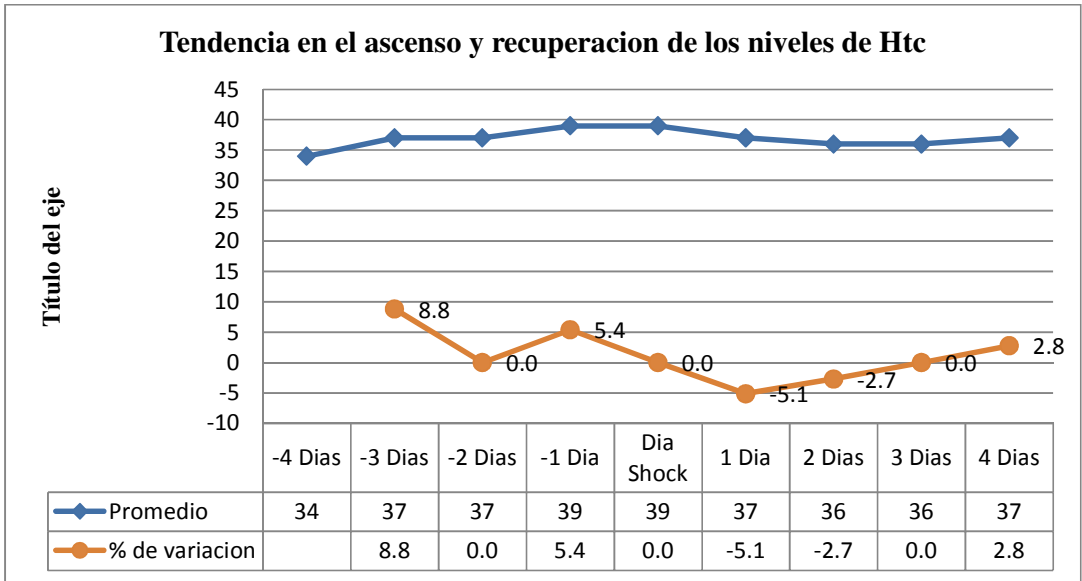


En cuanto a los niveles de hematocrito, el grafico de las medidas de tendencia central nos muestra una irregular pero marcada tendencia a su incremento en los días previos al Shock (Fig.12), donde encontramos que el basal (4 días previos al shock) fue de 34% con rango entre 30 a 47%, para hallarse una media de 39% en el día del shock



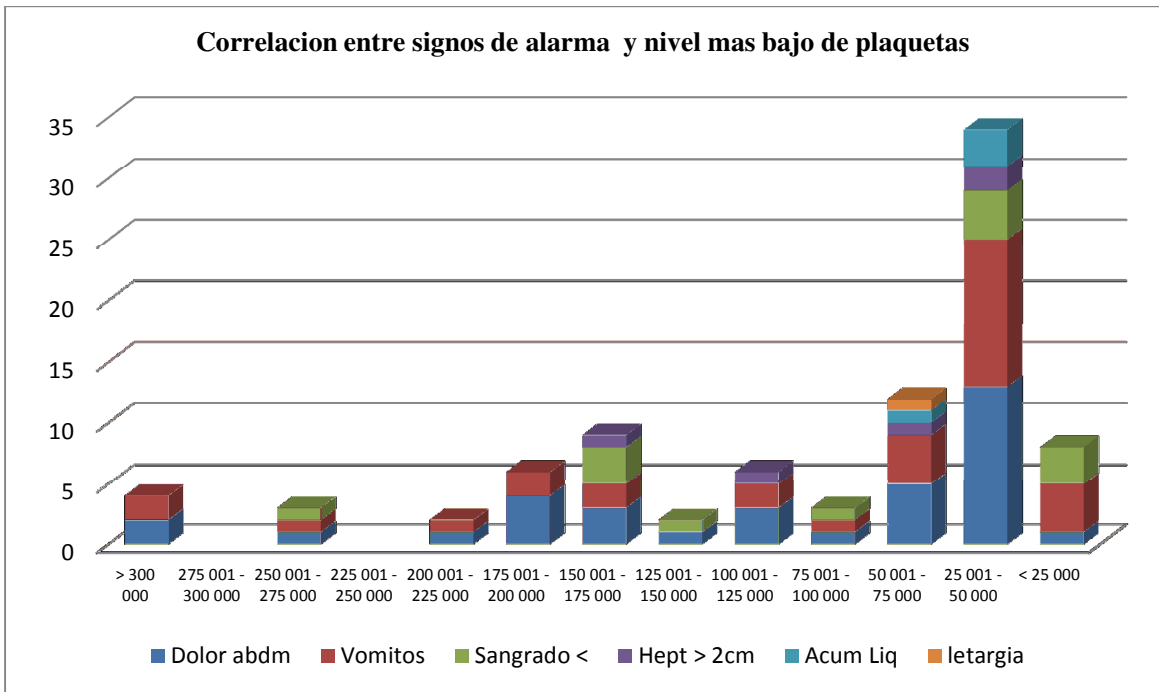
con rangos de 24 a 48% (Fig.13), luego del cual su descenso es variable, pero siempre con tendencia a la baja, encontrándose el 4 día post shock, una media de 37, con rangos entre 24 a 42.

**Figura 14**



Al calcular el porcentaje de variación del hematocrito respecto al basal encontramos que en los días previos al evento central, existe una rápido incremento 8.8% (-3 días) y 5.4% (-1 día), luego del cual existe una tendencia a la baja variable y menos marcada que su ascenso -5.1% (1día) y -2.7% (2dias) (Fig.14)

**Figura 15**



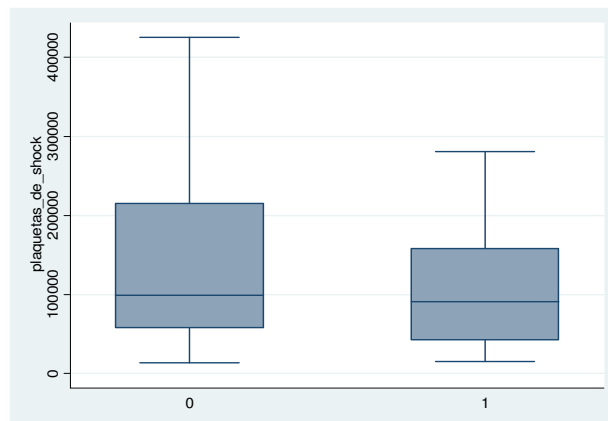
Al correlacionar cada uno de los signos de alarma con el nivel de plaquetas alcanzado, vemos que no son mutuamente excluyentes, de manera que pueden aparecer distinto numero de signos de alarma, independientemente del nivel de plaquetas, aunque existe una aparente tendencia a que coexistan un mayor número de signos de alarma con niveles de plaqueta inferiores a 50 000 mm<sup>3</sup>. (Fig.15) Sin embargo al profundizar el análisis en esta aparente tendencia, no se encontró significancia estadística al correlacionar los signos de alarma más frecuentes (Dolor abdominal intenso, vómitos persistentes y sangrado por mucosas) con el nivel de plaquetas (Tab.8)

**Tabla.8 Relación entre plaquetopenia y signos de alarma**

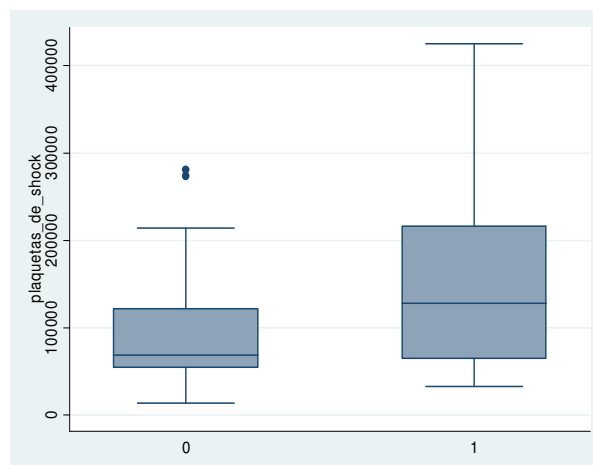
	Plaquetopenia	%	No plaquetopenia	%	P*
Dolor abdominal	20	57.14	15	42.86	0.3
Vómitos persistentes	21	67.74	10	32.18	0.3
Sangrado por mucosas	9	69.23	4	30.77	0.5

\*Pearson chi2

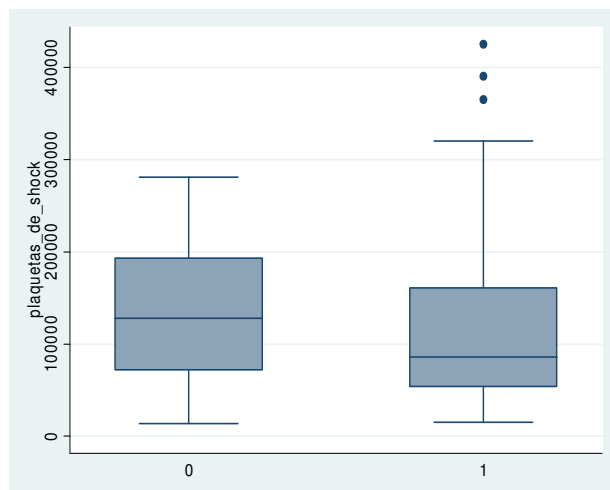
**Figura.16 : Grafico de cajas de plaquetas de shock según sangrado de mucosas**



**Figura.17 : Grafico de cajas de plaquetas de shock según dolor abdominal**

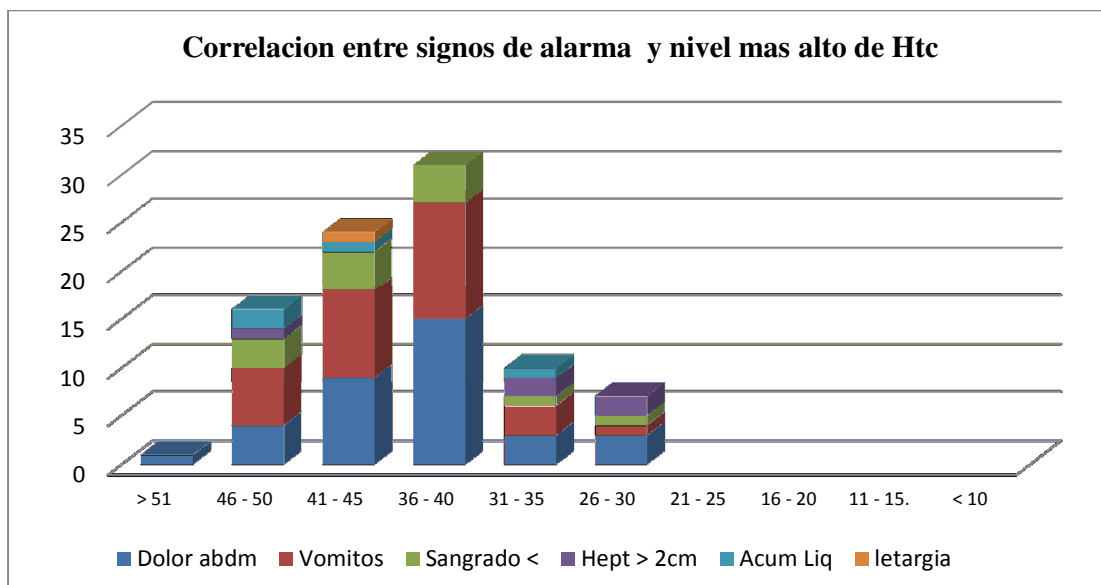


**Figura.18 : Grafico de cajas de plaquetas de shock según vomito persistente**



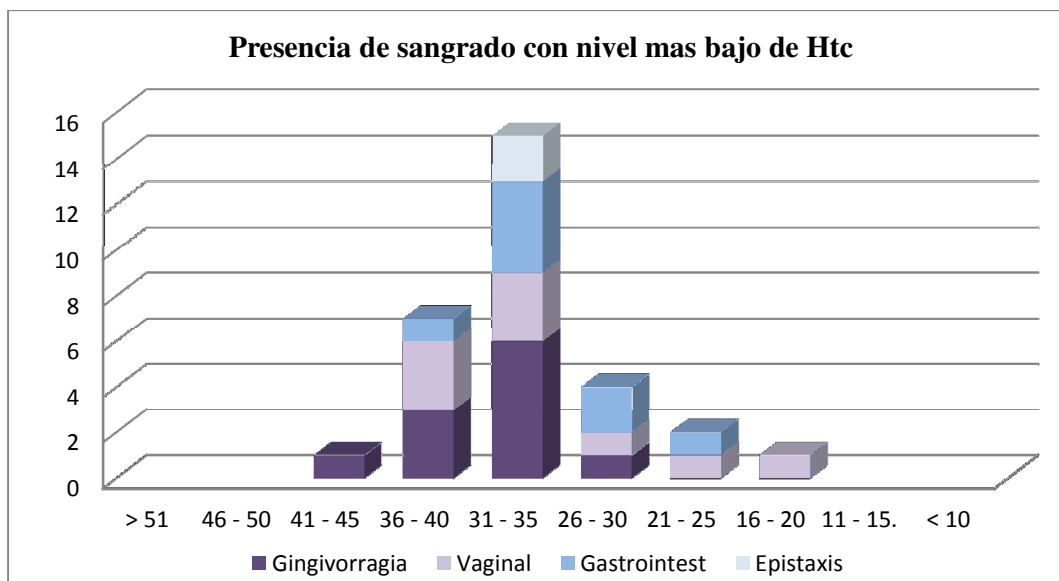
En las *Figuras.16-18*. Se grafican las distribución de nivel de plaquetas de shock, en relación a los signos de alarma más frecuentemente encontrados, en los que como ya mencionamos no se encontró una significancia estadística, a pesar de que en la *Figura.17*, pareciera que la distribución del nivel plaquetas en los pacientes que presentaron dolor abdominal sea un tanto mayor a los que no lo presentaron.

**Figura.19**



Al correlacionar cada uno de los signos de alarma con los niveles de hematocrito alcanzados durante el Shock, vemos que la distribución es muy variable, sin embargo podemos apreciar una tendencia a la coexistencia de un mayor número de signos de alarma con una hematocrito > a 36%. (*Fig.19*)

**Figura.20**



Del mismo modo quisimos ver si la hemoconcentración variaba con la presencia de manifestaciones hemorrágicas, y aunque encontramos niveles de hematocrito menores a 25 (en casos que correspondieron a sangrados vaginales y gastrointestinales), el resto no pareció tener mayor variación encontrándose los hematocritos entre 30 y 40. (Fig.20)

## 5. DISCUSION

Como sabemos el Dengue es la arbovirosis que causa mayor morbilidad en el mundo, de manera que la gran mayoría de personas que viven en zonas tropicales y subtropicales se ven afectadas y se ha reconocido como una enfermedad reemergente por que en los últimos años se ha incrementado notablemente en la región de las Américas, no estando exento de esto nuestro país.

En el año 2009 se confirmaron más de 6 000 casos de Dengue clásico y 11 casos de Dengue hemorrágico en el país<sup>(20)</sup> Esto atendiendo a la clasificación tradicional de Dengue, que si bien mostraba buena sensibilidad, sus criterios para clasificar dentro de Dengue Hemorrágicos, eran muy estrictos y requerían muchos parámetros laboratoriales, por lo que se cumplían parcialmente, lo que probablemente hizo subestimar los casos de mayor severidad y por ende dificultar su enfoque terapéutico. Por esta razón en diciembre del 2009, la OMS publicó una actualización de las "Guías para el Diagnóstico, Tratamiento, Prevención y Control de Dengue."<sup>(2)</sup> La cual pudo ya ser utilizada en la epidemia que azoto Bolivia en el mismo año, y con la experiencia de

este brote la OPS trata de enmarcar las normas de la OMS para las Américas, publicando el Componente de atención al paciente con dengue, en abril del 2010<sup>(3)</sup> Desde entonces ambos organismos, han impulsado a continuar con las investigaciones a este respecto para, afinar estos criterios.

En el 2010 con la utilización de la nueva clasificación de la OMS se confirmaron más de 11 000 casos de dengue sin signos de alarma y desde la semana epidemiológica 44 se registraron los primeros casos de dengue con signos de alarma y dengue grave en nuestra amazonia.<sup>(21,23)</sup>

Así dio comienzo a finales de año del 2010, en Iquitos-Loreto, uno de los brotes epidémicos de mayor morbilidad de los últimos tiempos. Confirmándose la circulación de los cuatro serotipos de Dengue, con predominio del un nuevo linaje del DENV-2 genotipo americano/asiático<sup>(22)</sup> que hasta la semana epidemiológica siete (2011) confirmaron más de 1 000 casos y 12 fallecidos<sup>(21)</sup>

En razón de esto el presente trabajo descriptivo, estudio las variables clínicas y laboratoriales de los pacientes que desarrollaron Síndrome de Shock por Dengue, correspondiente a la categoría clínica de Dengue Grave según los nuevos criterios de la OMS. Llegando a caracterizarse 55 pacientes adultos que cumplieron estos criterios, atendidos en el Hospital Apoyo Iquitos “Cesar Garayar Garcia”.

El Shock por Dengue, fue más frecuente en el sexo femenino (80%) de pacientes estudiados, situación que es común a otros autores<sup>(24,25)</sup>, que sin embargo no parece tener alguna explicación razonable. Afectó principalmente a personas jóvenes (mediana de 25, media de 30.9 años), además debemos mencionar que solo el 14% presentaron alguna comorbilidad, esto nos parece indicar que para el desarrollo del Shock por Dengue, no necesariamente, el paciente debe tener algún factor de riesgo asociado, pudiendo ser otros factores, los responsables de la evolución a gravedad, dentro de ellos se plantean factores virales<sup>(26)</sup> relacionado a la circulación de una variante emergente del DENV-2 con mayor virulencia, los altos índices del vector en la región al inicio del brote y quizá alguna susceptibilidad genética o inmunológica relacionada al huésped<sup>(27)</sup>.

Respecto a la significancia estadística hallada al correlacionar la edad respecto al sangrado de mucosas (*Tab/Fig.5*), hay que recordar que debido al tamaño muestral, esta debe tomarse con cautela, en todo caso podría reflejar solo el hecho de que la gran mayoría de nuestros pacientes fue gente joven. De todas maneras deberá ser tomada en cuenta para corroborarla en otros estudios.

Según las nuevas directivas de la OMS, se describen 3 fases en la evolución del Dengue: Febril, crítica y de recuperación, refiriendo que es en la segunda fase donde se

presenta el Shock. Tomando este evento como el día central, calculamos el tiempo al que se presenta de acuerdo a algunos puntos clave, así el promedio de días transcurridos desde el inicio de síntomas fue de 3.7 días con un rango de 1 a 8 días, que es consistente, aunque es mayor al rango de 2 a 7 días dado por la OMS, (que es el tiempo que dura la fase febril), además es importante hacer notar que si bien la fiebre suele ser el primer síntoma, la cefalea, las mialgias, el dolor retrocular o el malestar general pueden preceder a la aparición de fiebre. Sin embargo al establecer el tiempo transcurrido desde la caída de la fiebre, obtenemos un resultado muy corto de 0.1 día, esto es debido a que en muchos casos la fiebre coexistió con la presentación del Shock, esto no hace más que reafirmar que el Dengue es una enfermedad en todo sentido dinámica y su división en etapas, si bien es una buena ayuda clínica, debe siempre ser solo referencial. Al determinar el tiempo transcurrido desde su ingreso a la Unidad de Febriles (Unidad de internamiento que se implementó para la atención de la gran demanda de pacientes) este fue de 1.1 días (17.1 horas), esto puede explicarse debido a la estricta observación de signos de alarma, que permitió el seguimiento estrecho de los pacientes que no presentaban dichos signos, en forma ambulatoria, siendo hospitalizados oportunamente cuando fuera estrictamente necesario, si bien esto alivio la carga hospitalaria de pacientes, la gran demanda de pacientes rebasó en mucho la capacidad logística de dicho nosocomio.

La media de la presión arterial sistólica, durante los episodios de hipotensión fue de 71.9 y de la diastólica de 45.3, con una Presión arterial media de 54.2 y una presión de pulso de 26.6, hallazgos descritos también por otros autores <sup>(28,29)</sup> Si bien las normas de la OMS, no dan valores para las presiones sistólica o diastólica, refieren que la Presión arterial media en Shock debiera ser menor a 70 y la Presión de Pulso menor a 20, este valor tan bajo sin embargo, solo suelen encontrarse en condiciones de shock avanzado. A este respecto debemos mencionar que en el seguimiento clínico del pacientes con Dengue, la toma seriada de la Presión Arterial dentro de las otras funciones vitales, y el cálculo de valores como el presión arterial media y la presión de pulso, deben constituir una práctica habitual en cada evaluación clínica de estos pacientes. Ya que como se menciona en la literatura y se evidencio en la experiencia, muchos de estos pacientes pueden estar entrando en estado de shock y aun permanecer concientes.

La frecuencia cardiaca, durante el shock, en promedio fue de 70.4 , con una mediana de 65, lo cual podría evidenciar una tendencia a la bradicardia, que según

refieren reflejaría el compromiso directo del virus en el miocardio, sin embargo esto no pudo documentarse con EKG u otras pruebas<sup>(30)</sup>.

También nos pareció importante hacer notar que el promedio de episodios de hipotensión hallado fue de 1.6, mediana de 1 (registrándose en pocos casos hasta 5 episodios, a pesar del tratamiento instaurado), esto pone de manifiesto nuevamente el dinamismo de esta entidad, ya que el shock es recurrente, y esto hay que tener muy en cuenta durante el tratamiento.

El valor de leucocitos encontrado fue de  $4\,184\text{ mm}^3$ , con una mediana de  $3\,700\text{ mm}^3$  y aunque el rango es amplio de  $2\,100\text{ mm}^3$  a  $13\,400\text{ mm}^3$ , podemos ver que los valores centrales nos muestran tendencia a la leucopenia, de la misma manera el recuento de linfocitos fue en promedio de  $1\,097\text{ mm}^3$ , con una mediana de  $864\text{ mm}^3$  y un rango de  $168\text{ mm}^3$  a  $4340\text{ mm}^3$ , esto es interesante ya que en este mismo brote, realizaron un estudio que encontró un promedio de células CD4 de 489, mediana de 461 y un rango entre 190 - 1 317, además el 58% tenía menos de 500 de CD4 y 8% menos de  $200\text{ cel/mm}^3$ <sup>(31)</sup> Todo esto podría indicarnos una depresión transitoria de la inmunidad, que podría explicar alguna de las complicaciones infecciosas (vías respiratorias, urinarias y gastrointestinales) que hemos observado en las etapas críticas y de convalecencia, en estos pacientes.

Al describir la evolución del nivel de plaquetas, vemos que muy similar a la curva que nos muestra la OMS, (*Fig.9*) esta describe un descenso hacia la etapa crítica con una recuperación progresiva, en la de convalecencia, si bien dentro de los criterios no se menciona un nivel de trombocitopenia “crítico” los hallazgos son similares a otros estudios, llevados a cabo en pacientes con Dengue con signos de alarma<sup>(32)</sup> donde tampoco se hace mención a un nivel debajo del cual puedan presentarse mayores complicaciones, por lo cual a pesar de que en la mayoría de casos el shock casi coincide con la plaquetopenia mas marcada, al considerar que todos estos pacientes presentaron shock, debe entonces tenerse en cuenta que puede presentarse dicha condición sin plaquetopenia, esto también es destacado por la OMS, es por eso que probablemente no se le asigne un punto de corte asilado al nivel de plaquetas, ni se considere que la plaquetopenia por si sola, sea una factor de riesgo, sino que debe enmarcarse dentro del contexto clínico. Sin embargo el nivel de trombocitos como valor independiente tendría cierta utilidad para indicarnos la fase de enfermedad, dicha aseveración sin embargo deberá ser comprobada con mayores estudios.

De manera similar a otro estudio que incluyo pacientes con signos de alarma que no llegaron a desarrollar formas graves<sup>(32)</sup> en el estudio encontramos recuentos en

promedio de 91 000 mm<sup>3</sup> plaquetas el día del Shock con un rango entre 14 000 mm<sup>3</sup> a 425 000 mm<sup>3</sup> (*Fig.10*), teniendo como valores basales (cuatro días antes del evento) un recuento en promedio de 240 000 mm<sup>3</sup> plaquetas, con rangos entre 74 000 mm<sup>3</sup> a 531 000 mm<sup>3</sup>, con tendencia a la baja los días siguientes a medida que se aproxima el evento central, sin embargo el nivel más bajo alcanzado se da un día posterior al evento con una media de 66 000 mm<sup>3</sup> plaquetas y un rango entre 10 000 mm<sup>3</sup> y 438 000 mm<sup>3</sup>, luego del cual se evidencia una recuperación progresiva y sostenida. Al calcular los porcentajes de variación entre un día a otro, podemos destacar la rápida caída de plaquetas un día antes del shock, donde se registra una caída del -101.5% respecto al día previo (*Fig11*) y aunque sigue cayendo un día posterior al shock, luego se registra un recuperación del + 36.4% un día posterior al nivel más bajo alcanzado, siguiendo la tendencia en los días siguientes.

El nivel hematocrito encontrado el día del shock fue de 39% en promedio, con un rango entre 24% a 48%, (*Fig13*) siendo el hematocrito basal (cuatro días antes del evento) de 34% con un rango entre 30% a 47%, ahora si bien en promedio los hematocritos más altos, Htc 39%, se registran el día del shock y uno previo, se debe mencionar que el día posterior al shock, aunque la media tiende a la baja, Htc 37%, es aquí donde se registran los rangos más amplios de 18 a 51, esto probablemente se deba a que estos niveles son fluctuantes ya que dependen en buena parte del tratamiento instaurado, es decir la terapia con fluidos, por otra parte el hecho que puedan encontrarse hematocritos más bajos podría relacionarse con la presencia de sangrados considerados mayores, principalmente los vaginales y gastrointestinales. Al calcular las variaciones porcentuales, aunque la tenencia es irregular, encontramos que los primeros días existe un incremento de + 8.8%, luego una aparente meseta, pero no cae, (*Fig14*) esto podría depender de la hidratación vía oral, la cual fue muy remarcada a cada uno de los pacientes desde los primeros controles, sin embargo este incremento prosiguió el día previa al shock con una variación del + 5.4%, esto podría explicarse por la evolución inminente al shock, posterior a este como ya mencionamos los resultados son mas variables, ya que todos recibieron tratamiento de rescate con fluidos. A este respecto debemos mencionar que aunque múltiples literaturas y la propia OMS, le dan un valor preponderante al Htc, ya que debiera monitorizarse estrechamente como guía para el tratamiento, dada las condiciones de logística en el lugar del brote, esto no pudo hacerse en todos los casos y sin embargo el monitoreo clínico que se hizo de estos pacientes permitió que desde que se instalo la Unidad de Dengue en el Hospital de Apoyo Iquitos,



no se registraron casos mortales. Sin embargo esto deberá corroborarse en posteriores estudios.

Encontramos que 42/55 pacientes (76.3%) presentaron plaquetopenia y 26/55 (47.3%) sangraron. Por lo que hay que recordar que la plaquetopenia es un fenómeno frecuente aunque no absoluto, no solo en los pacientes con formas graves de Dengue, sino también en las formas no complicadas, atribuyéndose este fenómeno a la invasión temporal del virus a medula ósea. Y él no encontrar una relación directa con la presencia de manifestaciones hemorrágicas, (*Tab,7/Fig7-8*) refuerza la idea de que el sangrado en el Dengue es multifactorial, haciéndose mención a factores vasculares, desequilibrios entre coagulación y fibrinólisis, inhibidores de factores procoagulantes, entre otros; además de la plaquetopenia. <sup>(2,3)</sup>

Como ya se dijo la OMS no menciona el nivel de plaquetopenia por debajo del cual debiera considerarse un signo de alarma y así lo corroboramos, ya que aunque hubo una tendencia a encontrarse un mayor número de signos de alarma por debajo de 50 000 mm<sup>3</sup> plaquetas (aunque no se halló significancia estadística), estos pueden presentarse independientemente del nivel trombocitos, aun así no haya plaquetopenia. Esto una vez más reafirma la importancia de la evaluación clínica integral del paciente, y no tomar un solo valor de plaquetas, para catalogar al paciente, siendo de mayor utilidad su seguimiento seriado para darnos una idea de la fase clínica, en la que se encuentra nuestro paciente.

Asimismo, no se menciona un nivel de Htc a partir del cual deba considerarse un signo de alarma, esto seguramente por el hecho que est, es dependiente de muchos factores, como el Htc usual de una población, su hidratación previa al inicio de la enfermedad, y su hidratación durante la misma, entre otros. Por lo que al hacer el análisis encontramos que aunque es más usual la coexistencia de un mayor número de signos de alarma con valores de Htc por encima de 36%, estos pueden presentarse también con valores más bajos con una mínima de 26%. Es de destacar además que al comparar los niveles más bajos de Htc con la presencia de sangrado, vemos que aunque encontramos valores de Htc tan bajos como 18%, registrados en pacientes con sangrado vaginal y gastrointestinal (que sin embargo no fue necesario hacerles transfusiones sanguíneas) las demás manifestaciones hemorrágicas tanto mayores como menores, no parecen alterar de manera considerable el Htc. Esto sin embargo debe tomarse con mucha cautela ya que las dos condiciones, de hemoconcentración por extravasación del plasma y las manifestaciones hemorrágicas pueden coexistir, por lo que la evaluación clínica se torna nuevamente fundamental para un adecuado enfoque terapéutico.

## 6. CONCLUSIONES:

1. El shock por dengue, fue más frecuente en personas jóvenes (< de 30 años), de sexo femenino, en el brote de Iquitos 2011.
2. La mayoría de pacientes que desarrollaron Shock por dengue no tenían comorbilidades o factores de riesgo.
3. Se halló una tendencia estadística significativa entre edades menores (mediana de 20 años) y sangrado por mucosas, sin embargo esto debe ser corroborado en otros estudios.
4. El tiempo de fase febril, que suele preceder al estado de Shock, tiende a ser corto, menor a 4 días.
5. El parámetro hemodinámico más relevante, encontrado en la serie, durante el shock, fue la disminución de la presión arterial media, que se encontró por debajo de 55 mmHg.
6. Se encontró un promedio de episodios de hipotensión recurrente de 1.6 veces.
7. Se encontró una leucopenia y linfopenia relativas durante la etapa crítica
8. Los recuentos de plaquetas más bajos, por debajo de  $50\,000\text{mm}^3$  suelen coexistir con un mayor número de signos de alarma, y coincidir con la etapa más crítica (el Shock). Sin embargo esto no es absoluto.
9. Los niveles más altos de hematocrito, por encima de 36% suelen coexistir con un mayor número de signos de alarma y coincidir con el estado de Shock. Sin embargo de la misma manera que el punto anterior, no es un hallazgo absoluto.
10. Se encontró trombocitopenia ( $<150\,000\text{mm}^3$ ) en el 76.3% de pacientes. Si bien la mayoría de pacientes con sangrado mayor curso con plaquetopenia ( $<50\,000$ ). Hasta un 40% de pacientes con plaquetopenia no sangraron. Y solo un 36% de los que tuvieron trombocitopenia sangraron. Lo que recuerda que la plaquetopenia, no es el único factor implicado en la tendencia a la hemorragia en estos pacientes.
11. De lo encontrado, en la serie no parece haber algún criterio clínico o laboratorio, que por si solo o en conjunto, nos permita predecir la evolución a Shock por Dengue.
12. Sin embargo queda claro que el seguimiento de estos parámetros laboratoriales y sobre todo clínicos (monitoreo de la presión arterial) de manera estricta e individualizada, permite una identificación temprana y una comprensión de los problemas clínicos durante las diferentes fases de esta enfermedad, permitiendo un enfoque terapéutico racional y oportuno.

## 7. RECOMENDACIONES:

Debo mencionar como es de rigor, que al ser este un trabajo descriptivo, estos hallazgos deberán ser corroborados con estudios prospectivos, aleatorizados, para profundizar nuestros conocimientos en esta enfermedad de la que aún hay mucho por aprender.

Sin embargo si animo de ser reiterativo, quiero destacar que por lo menos, en esta entidad en particular, la frases de antiguos maestros: “La clínica manda” y “El examen clínico debe ser completo” (al registrar todas las funciones vitales), toman un valor inestimable, para comprender las diferentes fases de esta enfermedad y brindar un tratamiento racional a nuestros pacientes.

Así mismo dentro de otras consideraciones me parece oportuno rescatar que aunque, por si solos, no constituyen un signo de alarma el seguimiento seriado en los niveles del hematocrito y las plaquetas, pueden ayudarnos a catalogar en qué fase de la enfermedad se encuentra nuestro paciente.

Recordar que cuando se trata un paciente con Shock por Dengue, los episodios de hipotensión pueden ser recurrentes, por lo que, debe continuarse con el monitoreo clínico por lo menos por 48hrs luego de presentado el Shock.

Por otra parte, dentro de lo que nos dejó este brote epidémico, en nuestra experiencia en el Hospital de Apoyo Iquitos, queda claro que deben implementarse aéreas como; Banco de Sangre, Equipamiento en el gabinete de imágenes, entre otros y reforzarse otras aéreas hospitalarias ya existentes, como Laboratorio, Emergencia, UCI, entre otros para poder brindar un mejor servicio. Ya que Iquitos es una zona muy vulnerable dado su contexto socioeconómico y epidemiológico.

Debería trabajarse también, en materia de prevención, implementándose campañas de educación que enseñen a la población a evitar el acumulo de inservibles que en estas zonas endémicas, son criaderos del mosquito vector, así como monitorizar los índices Aedicos, de manera periódica, para fumigar oportunamente.

## 8. BIBLIOGRAFIA:

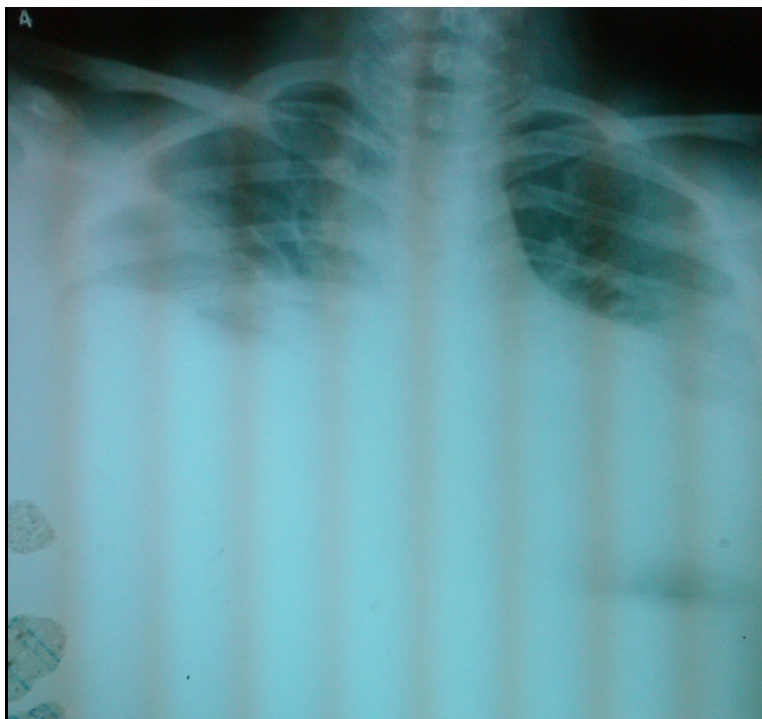
1. Teixeira MG, Barreto ML. Diagnosis and management of dengue. *British Medical Journal*. 2009; (339):1189–1193.
2. *Dengue: guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control* Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Programa Especial para Investigación y Capacitación en Enfermedades Tropicales (TDR) Nueva edición 2009
3. Guías de atención para enfermos de dengue en la región de las Américas --La Paz: OPS/ OMS, 2010
4. Salomón Durand Velazco<sup>1,a</sup>, Víctor Fiestas Solórzano<sup>2,a</sup>, Moisés Sihuíncha Maldonado <sup>3,a</sup>, Carlos Chávez Lencinas<sup>4,d</sup>, Vicente Vásquez Vela<sup>3,c</sup>, Ciro Torrejón Flores<sup>3</sup>, Hugo Rodríguez Ferruchi<sup>5,b</sup>, César Cabezas Sánchez<sup>6,a</sup> IMPACTO DE LA EPIDEMIA DE DENGUE CON UN NUEVO LINAJE DEL DENV-2 GENOTIPO AMERICANO / ASIÁTICO EN LA DEMANDA DE SERVICIOS DEL HOSPITAL DE APOYO DE IQUITOS “CÉSAR GARAYAR GARCÍA” Carta el editor, *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011; 28(1): 156-66
5. Larrú Martínez B, Quiroz E, Bellón JM, Esquivel R, Nieto Guevara J, Sáez-Llorens X. Dengue pediátrico en Panamá *Anales de Pediatría* [en línea] 1 de junio de 2006 [fecha de acceso 13 de febrero de 2007]; 64(6):517-522.
6. Centers for Diseases Control (CDC) Dengue & DHF. Dengue and dengue hemorrhagic fever: Information for Health Care Practitioners. Last modified: October 22, 2007
7. Gonzales G Mendez A Dengue, espectro clínico. *Tribuna Medica* 1999;99,293-18
8. Fredi Alexander Diaz-Quijano, Ruth Arali Martinez-Vega y Luis Angel Villar-Centeno. Indicadores tempranos de gravedad en el Dengue. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(9):529-32
9. Guzman MG, Kouri G, Morier L, Soler M, Fernandez A. Casos Mortales de dengue hemorrágico en Cuba 1981. *Bol OfSanit Panam* 1984;97:111,7
10. Caballero Hoyos R, Torres López T, Chong Villarreal F, Pineda Lucatero A, Altuzar González M, López Coutiño B. Concepciones culturales sobre el dengue en contextos urbanos de México. *Revista de Saúde Pública* [en línea] febrero de 2006 [fecha de acceso 14 de febrero de 2007] 40 (1).
11. Scott B. Halstead More Dengue, More Questions *Emerging Infectious Diseases*. Vol. 11, No. 5, May 2005
12. C. Heintze, What do community-based dengue control programmes achieve A systematic review of published evaluations. *The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* (2007) 101, 317—325
13. Liborio M, Tomisani AM, Moyano CB, Salazar R, Balparta LR. Estrategias de prevención de dengue- Rosario, Argentina. *Revista Brasileira de Epidemiologia* [en línea] septiembre de 2004 [fecha de acceso 16 de febrero de 2007] 7 (3).
14. Edward C. Holmes<sup>1</sup>, S. Susanna Twiddy The origin, emergence and evolutionary genetics of dengue virus. *Edward C. Holmes<sup>1</sup>, S. Susanna Twiddy Infection, Genetics and Evolution* 3 (2003) 19–28

15. Alan L. Rothman Dengue: defining protective versus pathologic immunity The Journal of Clinical Investigation Volume 113 Number 7 April 2004
16. Lizet Sanchez,\* Veerle Vanlerberghe, Lazara Alfonso,\* Maria del Carmen Marquetti,\* Maria Guadalupe Guzman,\* Juan Bisset,\* and Patrick van der Stuyft Aedes aegypti Larval Indices and Risk for Dengue Epidemics. Emerging Infectious Diseases 2006 vol 12,5
17. Alan L. Rothman Dengue: defining protective versus pathologic immunity The Journal of Clinical Investigation Volume 113 Number 7 April 2004
18. Scott B Halstead, Jacqueline Deen .The future of dengue vaccines The Lancet • Vol 360 • October 19, 2002
19. Ivan Veldeiguesias Q. Universidad Nacional Cayetano Heredia “MAESTRÍA EN CONTROL EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y TROPICALES” / Tópicos selectos en el control de la Enfermedades Infecciosas y Tropicales: Dengue. Lima-Perú 2008
20. Ministerio de Salud del Perú. Situación del dengue en el Perú. Boletín Epidemiológico. 2009;18(52):984-6.
21. Víctor Fiestas Solórzano 1,a , Moisés Sihuíncha Maldonado 2,a , Fernando Donaires Toscano 1,a Salomón Durand Velazco 3,a, María García M. 1,b , Enrique Mamani 4,c,Juan Gómez de la Torre Pretell5 /CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES INTERNADOS EN EL HOSPITAL DE APOYO DE IQUITOS “CÉSAR GARAYAR GARCÍA” DURANTE LA EPIDEMIA DE DENGUE, ENERO-FEBRERO DE 2011/dINS Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2011; 28(1): 78-82.
22. Enrique Mamani1,a, Carlos Álvarez 2,b, María García M CIRCULACIÓN DE UN LINAJE DIFERENTE DEL VIRUS DENGUE 2 GENOTIPO AMERICA / ASIA EN LA REGIÓN AMAZÓNICA DE PERÚ, 2010 Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2011; 28(1): 72-7.
23. Ministerio de Salud del Perú. Situación del dengue en el Perú. Boletín Epidemiológico. 2010;19(52):1101-3.
24. Ramírez-Zepeda MG, Velasco-Mondragón HE, Ramos C, Peñuelas JE, Maradiaga-Ceceña MA, Murillo-Llanes, J, et al. Caracterización clínica y epidemiológica de los casos de dengue: experiencia del Hospital General de Culiacán, Sinaloa, México. Rev Panam. Salud Pública. 2009; 25(1):16–23.
25. Anders K , Nguyet N , Vinh Chau N , Hung T , Thi T. et al. Epidemiological Factors Associated with Dengue Shock Syndrome and Mortality in Hospitalized Dengue Patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2011; 84(1): 127–134
26. Maguiña C, Osoreo F, Suárez L, Soto L, Pardo K. Dengue clásico y hemorrágico: Una enfermedad re emergente y emergente en el Perú. Rev. Med. Hered. 2005; 16 (2) 120-140
27. Soundravally R, Hoti SL; Immunopathogenesis of dengue hemorrhagic fever and shock syndrome: role of TAP and HPA gene polymorphism; Human Immunology.2007; 68: 973–979
28. Singhi S, Kissoon N, Bansal A. Dengue and dengue hemorrhagic fever: management issues in an intensive care unit. Journal de Pediatría. 2007; 83(2): 522-535.

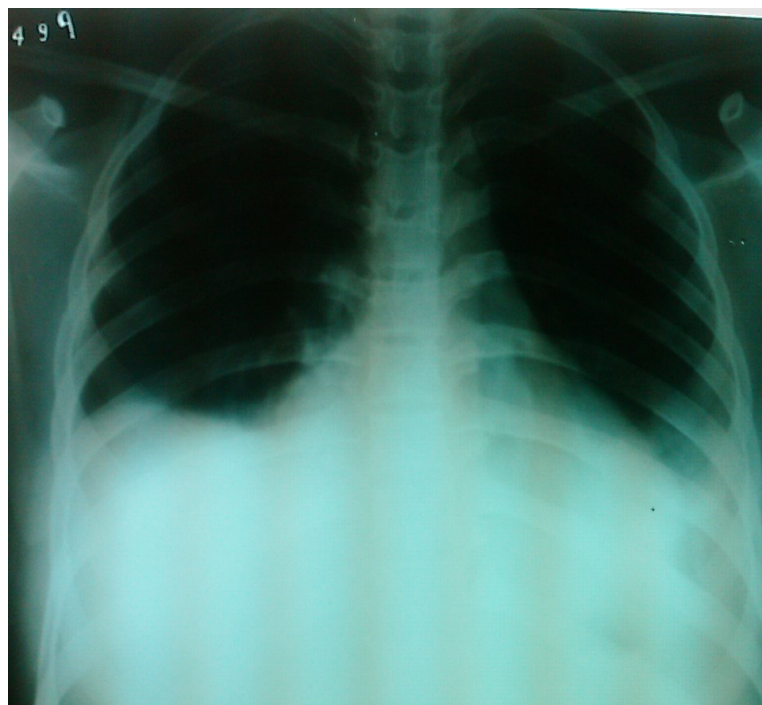
29. Ngo NT, Cao XT, Kneen R, Wills B, Nguyen VM, Nguyen TQ, et al. Acute Management of Dengue Shock Syndrome: A Randomized Double-Blind Comparison of 4 Intravenous Fluid Regimens in the First Hour. *Clinical Infectious Diseases*. 2001; 32:204–13
30. Salgado D, Eltit JM, Mansfield K, Panqueba C, Castro D. Heart and Skeletal Muscle Are Targets of Dengue Virus Infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2010; 29(3): 238–242.
31. Moisés Sihuíncha Maldonado<sup>1,a</sup>, Víctor Fiestas Solórzano<sup>2,a</sup>, Salomón Durand Velasco<sup>3,a</sup>, NIVELES DE CÉLULAS CD4 EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON DIAGNÓSTICO DE DENGUE EN EL HOSPITAL DE APOYO DE IQUITOS “CÉSAR GARAYAR GARCÍA” *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011; 28(1): 156-66.
32. Bridget A. Wills, M.R.C.P., Nguyen M. Dung, M.D., Ha T. Loan, M.D., Dong T.H. Tam, M.D., Tran T.N. Thuy, M.D., Le T.T. Minh, M.D., Tran V. Diet, M.D., Nguyen T. Hao, M.D., Nguyen V. Chau, M.D., Kasia Stepniewska, Ph.D., Nicholas J. White, F.R.C.P., and Jeremy J. Farrar, F.R.C.P. Comparison of Three Fluid Solutions for Resuscitation in Dengue Shock Syndrome *The new England journal of medicine* September 1 2005 vol. 353 no. 9

## 9. Anexos:

**Figura.21**



**Figura.22**



**Fig 21:** Rx Torax de Paciente mujer de 15 años, con Shock por Dengue que presento derrame pleural bilateral (fase critica)

**Fig 22:** Rx Torax de la misma paciente en fase de convalecencia



**Figura.23**



**Figura.24**



**Figuras. 23,24:** *Correspondientes a Unidad de Dengue en Hospital Apoyo Iquitos*



**Figura. 25**



**Fig.25:** Prensa local informa sobre Emergencia en Hospitales de Iquitos por Brote de Dengue (23/01/2011)